

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/033484 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 295/18,
231/56, 207/40, 333/38, A61K 31/40, 31/38, A61P 7/10,
C07D 213/71

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/10978

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Oktober 2002 (01.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 50 310.5 11. Oktober 2001 (11.10.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BISCHOFF, Erwin
[DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). KRAHN,
Thomas [DE/DE]; Wiener Strasse 29, 58135 Hagen (DE).
PAULSEN, Holger [DE/DE]; Pahlkestrasse 5, 42215
Wuppertal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE];
Am Ringelbusch 12b, 42113 Wuppertal (DE). STEIN-
HAGEN, Henning [DE/DE]; Egenstrasse 64, 42113
Wuppertal (DE). THIELEMANN, Wolfgang [DE/DE];
Gartenstrasse 12, 42107 Wuppertal (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

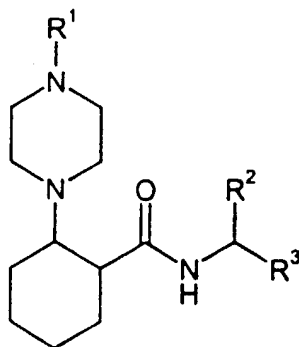
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINE CYCLOHEXANE CARBOXYLIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PIPERAZINCYCLOHEXANCARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to substituted piperazine cyclohexane car-
boxylic acid amides of formula (I), methods for the production and use thereof
in medicaments, especially for the prophylaxis and/or the treatment of cardio-
vascular diseases.(I) (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte
Piperazincyclohexancarbonsäureamide der Formel (I). Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur
Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

WO 03/033484 A1

Substituierte Piperazincyclohexancarbonsäureamide und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazincyclohexancarbonsäureamide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

Adenosin ist ein endogener Effektor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoffversorgung wie z.B. bei Ischämie. Adenosin ist ein stark wirksamer Vasodilatator. Es verstärkt das ischämische „preconditioning“ (R. Strasser, A. Vogt, W. Scharper, Z. Kardiologie 85, 1996, 79-89) und es kann das Wachstum von Kollateralgefäßen fördern. Es wird unter hypoxischen Bedingungen z.B. bei kardialen oder peripheren Verschlusskrankheiten freigesetzt (W. Makarewicz „Purine and Pyrimidine Metabolism in Man“, Plenum Press New York, 11, 1998, 351-357). Daher schützt Adenosin vor den Folgen Ischaemie-bedingter Erkrankungen, z.B. indem es die koronare oder periphere Durchblutung durch Vasodilatation steigert, die Thrombozytenaggregation inhibiert und die Angiogenese stimuliert. Der Vorteil der Adenosinaufnahme-Hemmer gegenüber systemisch verabreichtem Adenosin liegt in der Ischämieselektivität. Außerdem hat systemisch verabreichtes Adenosin eine sehr kurze Halbwertszeit. Systemisch verabreichtes Adenosin führt zu einer starken systemischen Blutdrucksenkung, welche unerwünscht ist, da der Blutfluß in die ischämischen Gebiete noch weiter reduziert werden kann („steal phenomenon“, L.C. Becker, Circulation 57, 1978, 1103-1110). Der Adenosinaufnahme-Hemmer verstärkt die Wirkung des lokal durch die Ischämie entstandenen Adenosins und dilatiert daher nur die Gefäße in den ischämischen Bereichen. Somit können Adenosinaufnahme-Hemmer durch orale oder intravenöse Applikation zur Prophylaxe und/oder Behandlung von ischämischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Verschiedene Hinweise deuten darüber hinaus auf ein neuroprotektives, antikonvulsives, analgetisches und Schlaf-induzierendes Potential von Adenosinaufnahme-

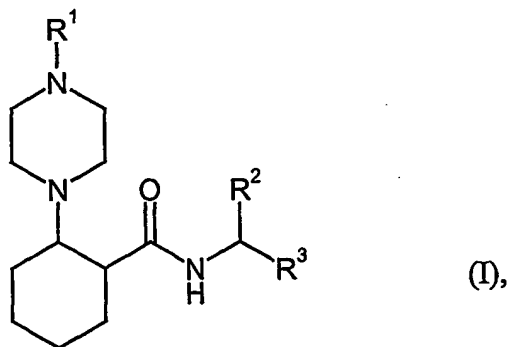
- 2 -

Hemmern, da sie die Eigeneffekte von Adenosin durch eine Hemmung seiner zellulären Rückaufnahme verstärken (K.A. Rudolphi et al., Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 4, 1992, 364-369; T.F. Murray et al., Drug Dev. Res. 28, 1993, 410-415; T. Porkka-Heiskanen et al., Science 276, 1997, 1265-1268; 'Adenosine in the Nervous System', Ed.: Trevor Stone, Academic Press Ltd. 1991, 217-227; M.P. DeNinno, Annual Reports in Medicinal Chemistry 33, 1998, 111-120).

Als Adenosinaufnahme-Hemmer wirksame Phenylcyclohexancarbonsäureamide sind beispielsweise in WO 00/073274 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$, $*(CH_2)_a-R^4$, $*SO_2-R^4$, $*C(=O)-NR^5R^6$ oder $*C(=O)-OR^7$ bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

a 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

R⁴ (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-
5 gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet,

wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, substituiert sein können durch Halogen, Trifluormethyl, Tri-
10 fluormethoxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Hydroxy, Sulfamoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Hetero-
15 atomen aus der Reihe N, O und/oder S, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, oder

(C₁-C₆)-Alkyl, dessen Kette durch ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder durch eine NH-Gruppe unterbrochen sein kann und dass
20 seinerseits durch Hydroxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Phenyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, substituiert sein kann,

25

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-
gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach,
unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluor-
30 methoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

5 Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

10 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder

5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

15 bedeuten,

oder

20 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

25

R⁷ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

30

Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, das seinerseits durch Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder
5 Cyano substituiert sein kann, Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein
10 kann,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann,
oder
5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus
15 der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,
bedeutet,

R² (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder
20 durch eine S(O)- oder SO₂-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder
25 (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

und

R³ eine Gruppe der Formel *CH₂-OH oder *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,
30
worin

- 6 -

* für die Anknüpfstelle steht,

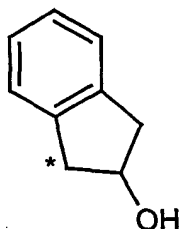
R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

5

oder

R^2 und R^3 zusammen mit der CH-Gruppe, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel

10



bilden,

worin

15

* für die Anknüpfstelle steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze von Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, 25 Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen
5 Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile
10 trennen.
15

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive
20 Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.
25

30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und n-Octyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₃)-Alkyl ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono- oder Di-Alkylamino oder Alkylcarbonylamino.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

(C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino steht für eine Alkylcarbonylgruppe, die über eine Aminogruppe verknüpft ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien Acetylamino und Propanoylamino genannt.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy,

Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₃)-Alkoxy ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkoxy bevorzugt ist.

5

(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

10

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

15

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie z. B. Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl und Thienyl bevorzugt sind.

20

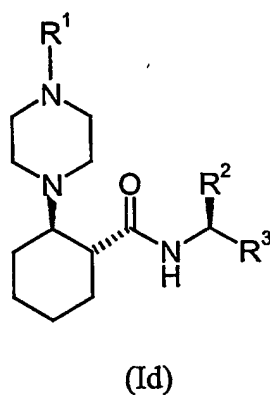
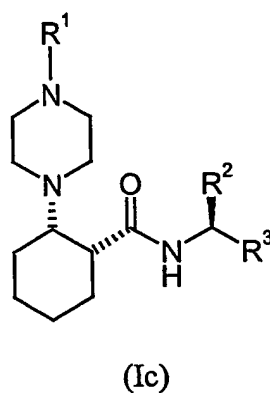
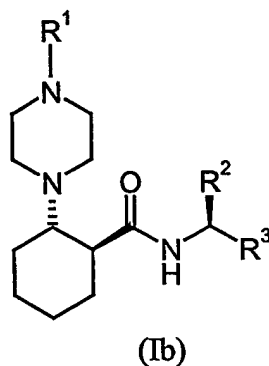
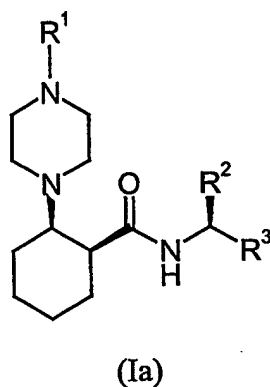
25

5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl,

30

Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in mindestens acht verschiedenen Konfigurationen vorliegen, wobei die folgenden vier unterschiedlichen Konfigurationen (Ia) bis (Id) bevorzugt sind:



10

Besonders bevorzugt ist die Konfiguration (Id).

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

R¹ eine Gruppe der Formel *C(=O)-R⁴, *(CH₂)_a-R⁴ oder *C(=O)-OR⁷ bedeutet,

worin

5 * für die Anknüpfstelle steht,

a 1 bedeutet,

10 R⁴ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Aryl und Heteroaryl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

15 R⁷ Phenyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann, Methyl, das durch Phenyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein
20 kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet,

25 R² Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

30

R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

5

R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$ oder $*(CH_2)_a-R^4$ bedeutet,

15

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

20

a 1 bedeutet,

R^4 (C_6-C_{10})-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Aryl und Heteroaryl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylcarbonylamino oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können,

25

R^2 Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,

30

Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

5

R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

worin

10

* für die Anknüpfstelle steht,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

R¹ eine Gruppe der Formel *C(=O)-R⁴ bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

25

R⁴ Phenyl, Naphtyl, Indolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzisothiazolyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Pyrazolyl, Piperonyl, Pyridinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet, die ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy,

30

Acetylamino, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy substituiert sein können,

5 R^2 Phenyl, das gegebenenfalls in para-Position zur Anknüpfstelle durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

und

10 R^3 eine Gruppe der Formel $*C(O)-NR^8R^9$ bedeutet,
 worin

* für die Anknüpfstelle steht,

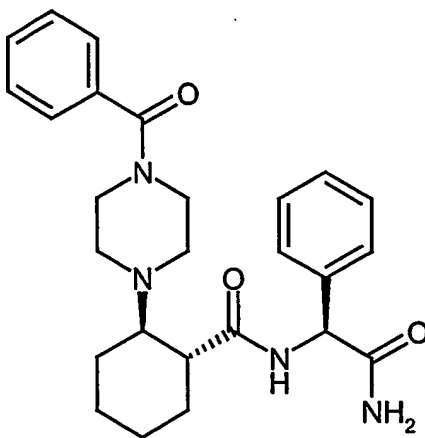
15 R^8 und R^9 Wasserstoff bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Insbesondere ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

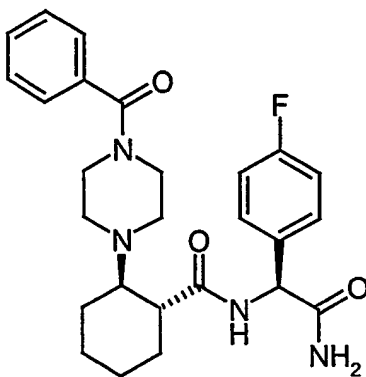
- 15 -

(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

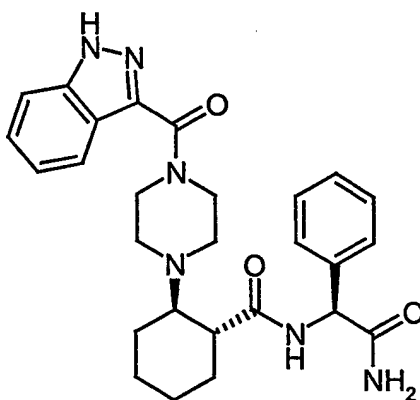
(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-fluorphenyl)ethyl]amid



10

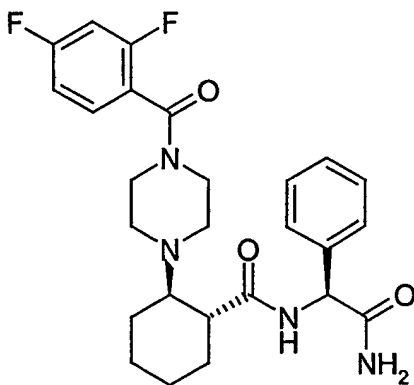
- 16 -

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1*H*-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



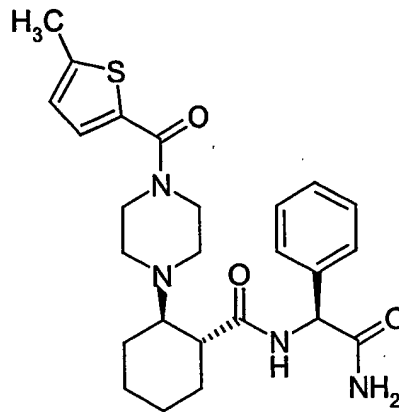
5

(1*R*,2*R*)-2-[4-(2,4-Difluorbenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



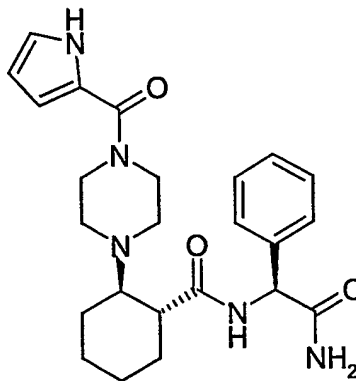
10

(1*R*,2*R*)-2-{4-[(5-Methyl-2-thienyl)carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

(1*R*,2*R*)-2-{4-[2-Pyrrolyl]carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

15

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$, $*(CH_2)_a-R^4$, $*SO_2-R^4$, $*C(=O)-NR^5R^6$ oder $*C(=O)-OR^7$ bedeutet,

worin

5

* für die Anknüpfstelle steht,

a 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

10

R^4 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet,

15

wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, substituiert sein können durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, oder

20

(C₁-C₆)-Alkyl, dessen Kette durch ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder durch eine NH-Gruppe unterbrochen sein kann und dass seinerseits durch Hydroxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, substituiert sein kann,

25

30

- 5 R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,
- 10 Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,
- 15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder
- 20 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,
- oder
- 25 R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein
- 30 kann,

5 R⁷ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können, Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann, oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, bedeutet,

25 R² (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder durch eine S(O)- oder SO₂-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

30 und

- 21 -

R^3 eine Gruppe der Formel $*CH_2-OH$ oder $*C(O)-NR^8R^9$ bedeutet,

worin

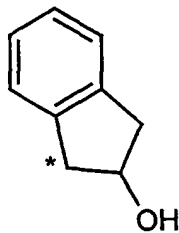
5 $*$ für die Anknüpfstelle steht,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

oder

10

R^2 und R^3 zusammen mit der CH-Gruppe, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel



15 bilden,

worin

$*$ für die Anknüpfstelle steht,

20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

25 worin

R¹ eine Gruppe der Formel *C(=O)-R⁴ oder *(CH₂)_a-R⁴ bedeutet,

worin

5 * für die Anknüpfstelle steht,

a 1 bedeutet,

10 R⁴ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, die bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

15 R² (C₁-C₆)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder durch eine S(O)- oder SO₂-Gruppe unterbrochen sein kann, Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Hydroxy,
20 Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

25 R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

worin

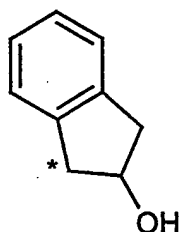
* für die Anknüpfstelle steht,

30 R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit der CH-Gruppe, an die sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel

5



bilden,

worin

10

* für die Anknüpfstelle steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$ bedeutet,

20

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

25

R^4 (C_6-C_{10})-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, die bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Tri-

- 24 -

fluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

5 R² Phenyl, das gegebenenfalls in para-Position zur Anknüpfstelle durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

und

10 R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,
 worin

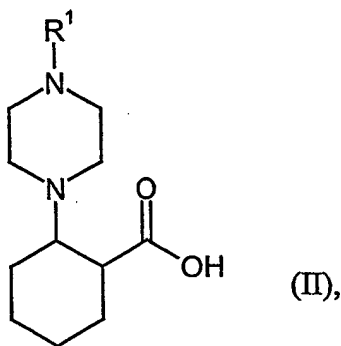
* für die Anknüpfstelle steht,

15 R⁸ und R⁹ Wasserstoff bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gefunden, bei dem man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

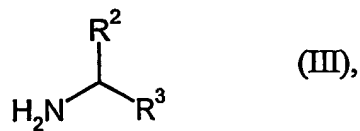


25 worin

- 25 -

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der Formel (III)

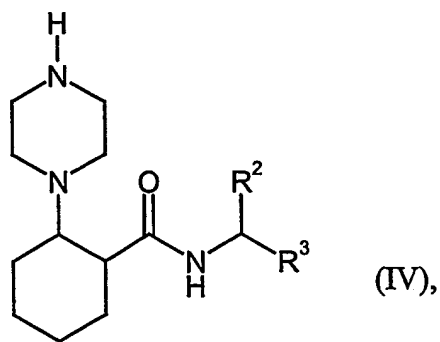


worin

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

10 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



15 worin

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (V), (Va) oder (Vb)

20

$R^1 - X$ (V),

$R^5 R^6 N=C=O$ (Va),

$R^4-(CH_2)_{a-1}-CHO$ (Vb),

in welcher

R^1, R^5, R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

a 1, 2 oder 3 bedeutet und

5

X für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, oder für eine Hydroxygruppe steht,

umsetzt.

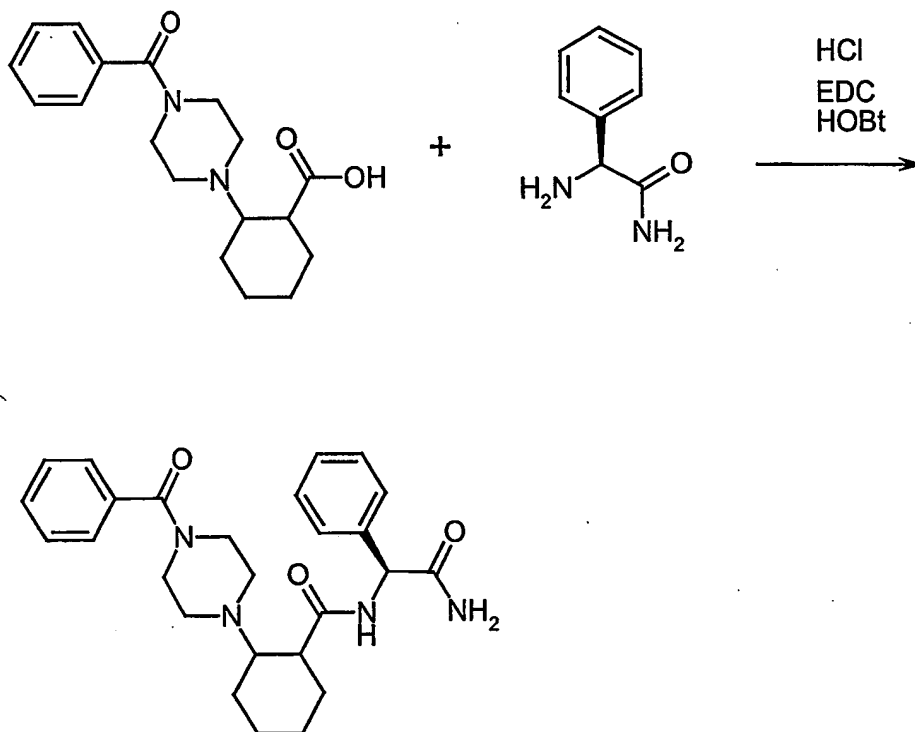
10

Die gemäß der Verfahrensvariante [A] oder [B] erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

15

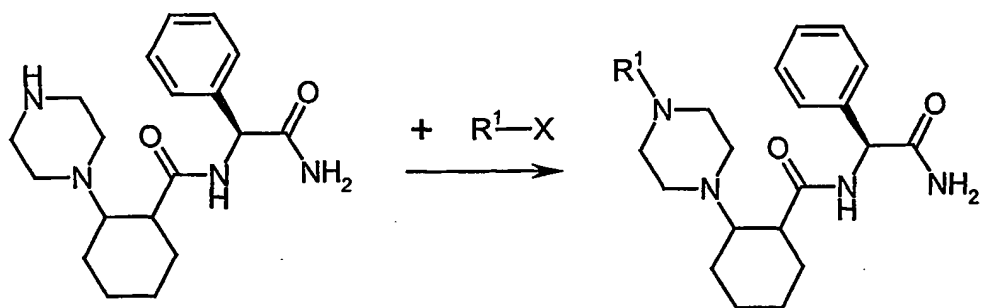
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



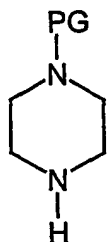
- 27 -

[B]



Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (VI)

5



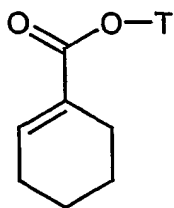
(VI),

worin

PG für eine Aminoschutzgruppe steht,

10

mit Verbindungen der Formel (VII)



(VII),

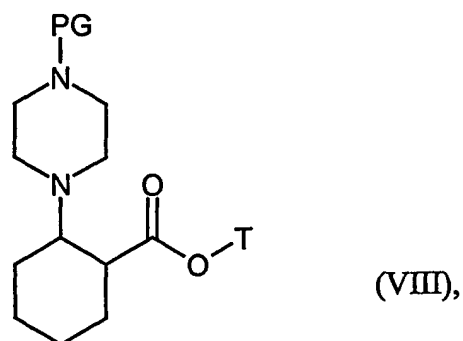
worin

15

T für (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise für tert.-Butyl steht,

gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zu Verbindungen (VIII)

- 28 -

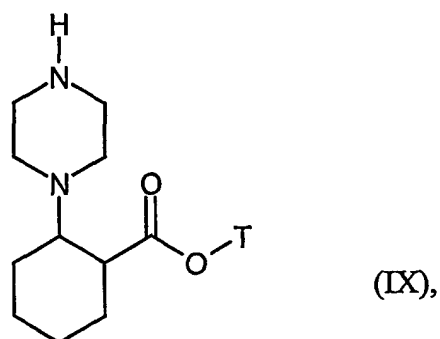


worin

PG und T die oben angegebenen Bedeutung haben,

5

umsetzt, diese dann durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe in Verbindungen der Formel (IX)



10

worin

T die oben angegebenen Bedeutung hat,

überführt, anschließend mit Verbindungen der Formel (V), (Va) oder (Vb)

15

$R^1 - X$ (V)

$R^5 R^6 N=C=O$ (Va),

$R^4-(CH_2)_{a-1}-CHO$ (Vb),

20

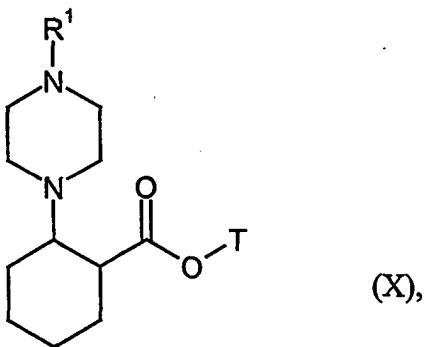
in welcher

R^1, R^5, R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

a 1, 2 oder 3 bedeutet und

- 5 X für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, oder für eine Hydroxygruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (X)



10

worin

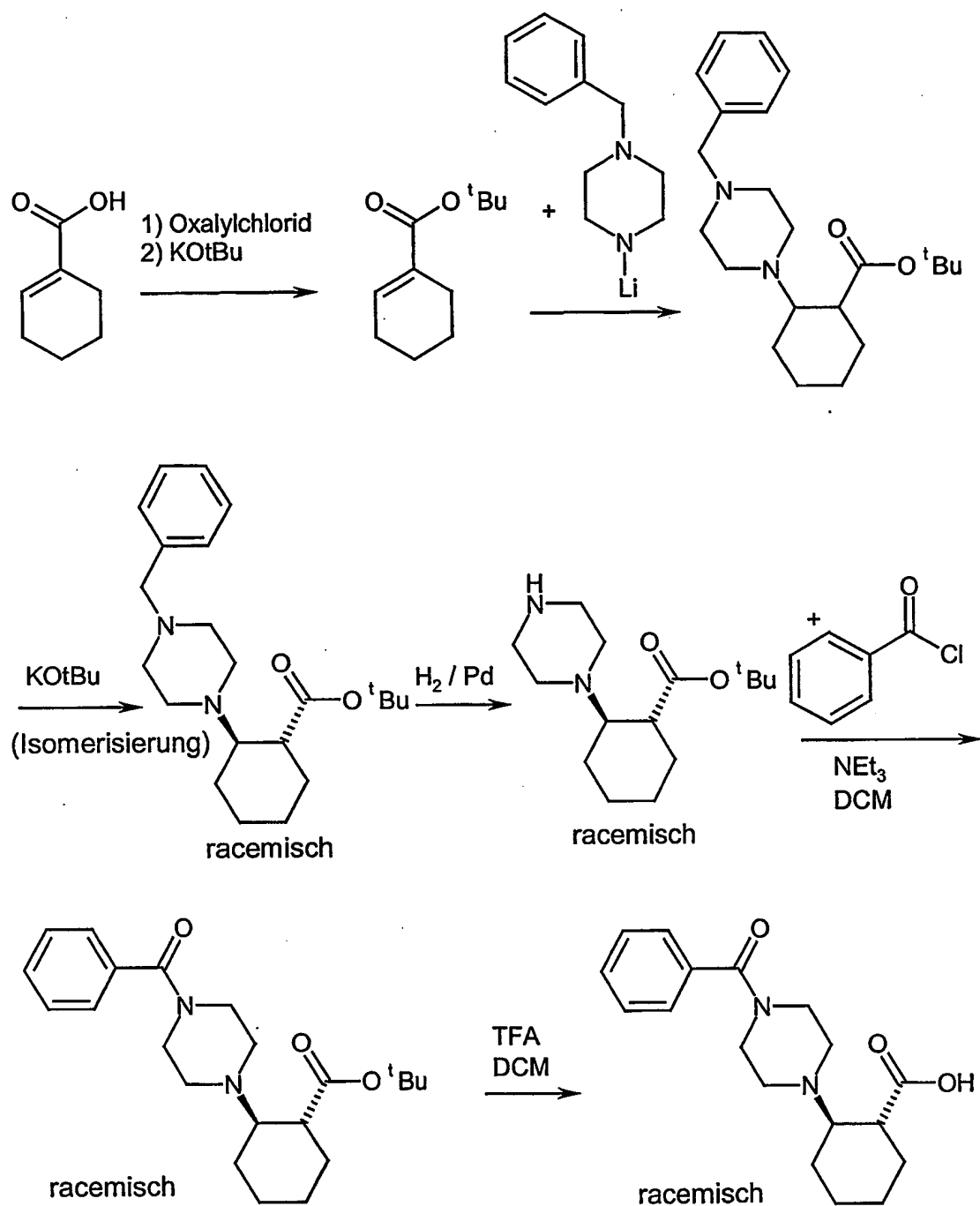
R^1 und T die oben angegebenen Bedeutung haben,

- 15 umgesetzt und abschließend durch Spaltung der Estergruppe die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (II) erhält.

Das folgende Schema verdeutlicht diese Reaktionsfolge zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II):

20

- 30 -



5

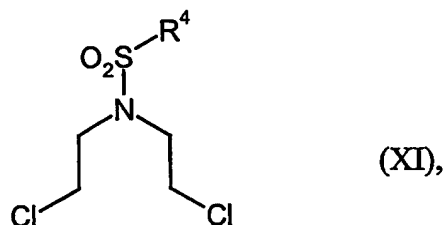
Verbindungen der Formel (X), in denen R¹ für eine Gruppe der Formel *SO₂-R⁴ steht,

worin

10

* und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

können auch hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (XI)

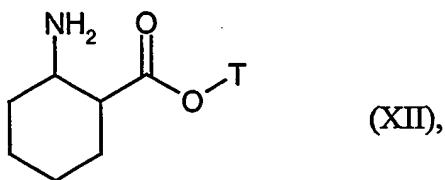


5

worin

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

10 mit Verbindungen der Formel (XII)

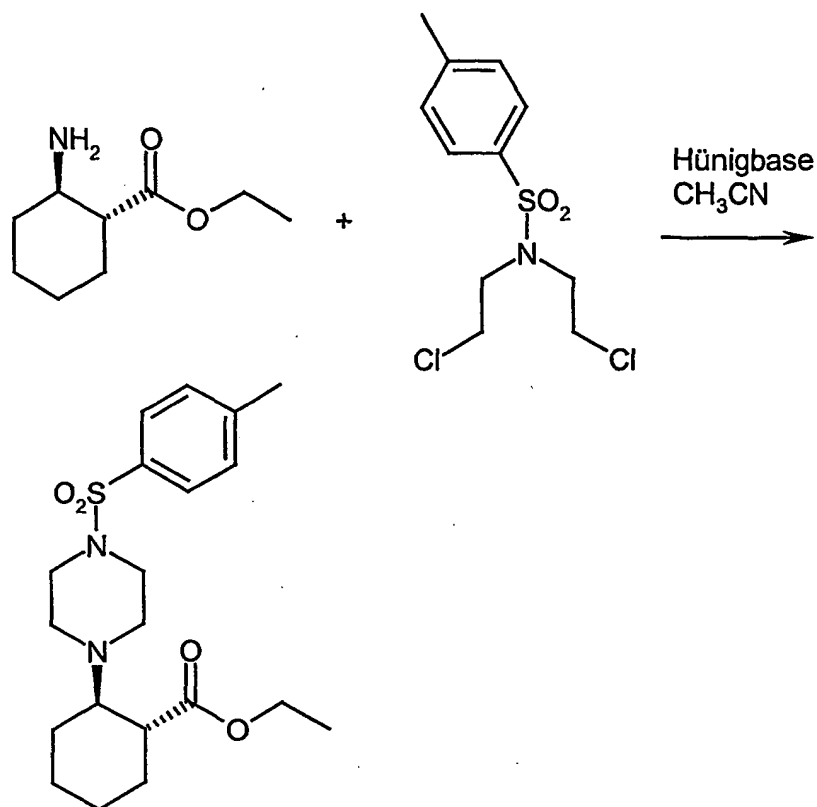


worin

15 T die oben angegebenen Bedeutung hat.

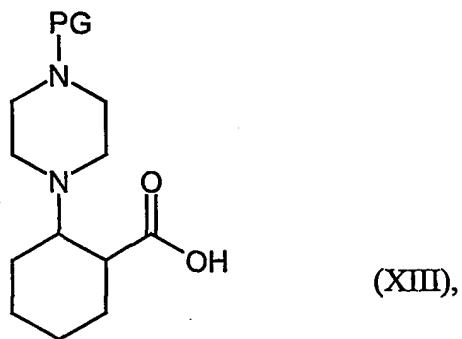
Das folgende Schema verdeutlicht diese spezielle Reaktionsfolge zur Herstellung von Verbindungen der Formel (X):

- 32 -



Verbindungen der Formel (IV) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (VIII) durch Spaltung der Estergruppe in Verbindungen

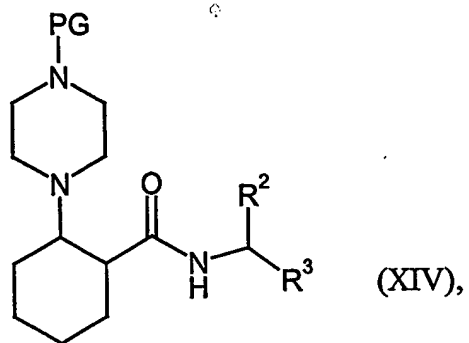
5 der Formel (XIII)



worin

10 PG die oben angegebene Bedeutung hat,

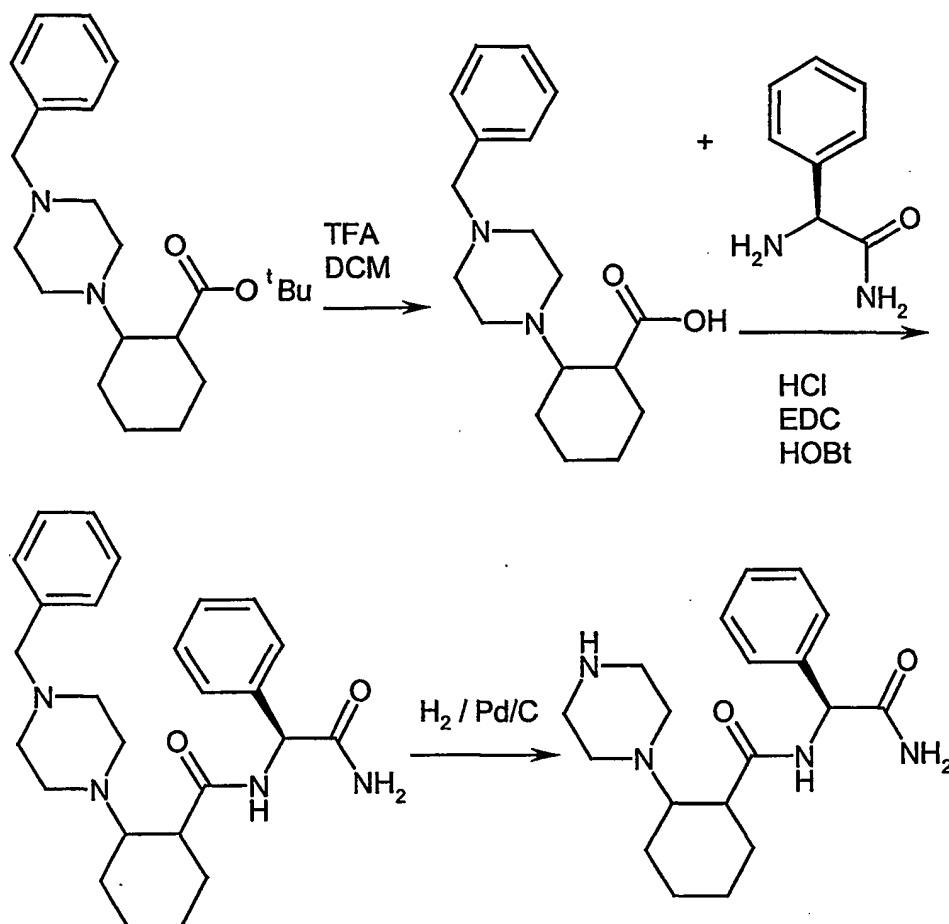
überführt und diese dann mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (XIV)



5

umsetzt und abschließend durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe die entsprechenden Amine der Formel (IV) erhält.

Das folgende Schema verdeutlicht diese Reaktionsfolge zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV):



5

Die Herstellung der Verbindungen der jeweiligen diastereomeren und enantiomeren Formen erfolgt entsprechend, und zwar entweder unter Verwendung enantiomeren- oder diastereomerenreiner Ausgangsstoffe, durch nachträgliche Trennung der gebildeten Racemate mit üblichen Methoden (z.B. Racematspaltung, Chromatographie an chiralen Säulen etc.) oder aber durch Isomerisierung in Gegenwart einer Base, beispielsweise für die Überführung der beiden Substituenten am Cyclohexylring in die trans-Konfiguration, vorzugsweise auf der Stufe von Verbindungen der Formel (VIII).

15

Die oben beschriebenen Verfahren werden im Allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Übliche Aminoschutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyl-oxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 15 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert.-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, Benzyl, Methoxybenzyl, 20 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, Trityl, Diphenylmethyl oder 4-Nitrophenyl. Bevorzugte Schutzgruppen für sekundäre Amine sind Benzyl und tert.-Butoxycarbonyl.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man beispielsweise unter hydrogenolytischen, sauren oder basischen Bedingungen, 25 bevorzugt mit Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure in inerten Lösemitteln wie Ether, Dioxan und Methylenchlorid arbeitet.

Als Lösemittel für die Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie 30 Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkoh-

lenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Pyridin, Dimethylsulfid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Basen für die Verfahren können im Allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Amine wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU), 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-en (DBN), Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, N-Methylpiperidin oder N-Methyl-morpholin. Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen.

Die Amidbildung im Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (I) und (XIII) + (III) \rightarrow (XIV) wird bevorzugt in Dimethylformamid oder Dichlormethan als Lösemittel in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C durchgeführt.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden bevorzugt übliche Kondensationsmittel eingesetzt, wie Carbodiimide z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder

Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU),
5 gegebenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid, sowie als Basen Alkalicarbonat z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Diisopropylethylamin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Kombination von EDC,
10 N-Methylmorpholin und 1-Hydroxybenzotriazol.

Die Verfahrensschritte (IV) + (V) \rightarrow (I) und (IX) + (V) \rightarrow (X) werden für den Fall, dass X in den Verbindungen der Formel (V) für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat, steht, bevorzugt in Dichlormethan als Löse-
15 mittel, insbesondere in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Für den Fall, dass X für eine Hydroxygruppe steht, erfolgt die Umsetzung vorzugs-
20 weise unter den oben beschriebenen bevorzugten Reaktionsbedingungen für die Amidbildung im Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (I) und (XIII) + (III) \rightarrow (XIV).

Umsetzungen mit Isocyanaten (Va) erfolgen vorzugsweise in Toluol oder Methylenchlorid als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C,
25 insbesondere bei 0°C bis 70°C.

Umsetzungen mit Aldehyden (Vb) erfolgen vorzugsweise im Methanol, Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel in Gegenwart von Natriumborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid bei einer Temperatur von 0°C
30 bis 80°C, insbesondere bei 0°C bis 40°C.

Der Verfahrensschritt (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) wird vorzugsweise in Tetrahydrofuran als Lösemittel, in Gegenwart einer Base, insbesondere der Kombination n-Butyllithium/N,N',N'',N'''-Tetramethylethylendiamin (TMEDA), bei einer Temperatur zwischen -78°C und $+25^{\circ}\text{C}$, insbesondere zwischen -70°C und -20°C durchgeführt.

5

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe im Verfahrensschritt (VIII) \rightarrow (IX) und (XIV) \rightarrow (IV) erfolgt jeweils unter Standardbedingungen. Im Fall einer Benzylschutzgruppe erfolgt deren Abspaltung vorzugsweise in Ethanol als Lösemittel durch Hydrierung mit 10% Palladium auf Aktivkohle als Katalysator bei Normaldruck.

10

Die Hydrolyse der Carbonsäureester im Verfahrensschritt (X) \rightarrow (II) und (VIII) \rightarrow (XIII) erfolgt nach üblichen Methoden, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit Basen behandelt, wobei die zunächst entstehenden Salze durch Behandeln mit Säure in die freien Carbonsäuren überführt werden. Im Falle der t-Butylester erfolgt die Hydrolyse bevorzugt mit Säuren.

15

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse der Carbonsäureester Wasser oder die für eine Esterspaltung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid, Dichlormethan oder Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Wasser/Tetrahydrofuran und im Falle der Umsetzung mit Trifluoressigsäure Dichlormethan sowie im Falle von Chlorwasserstoff Tetrahydrofuran, Diethylether, Dichlormethan oder Dioxan.

20

25

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid eingesetzt.

30

Als Säuren eignen sich im Allgemeinen Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser. Bevorzugt sind Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure im Falle der tert.-Butylester und Salzsäure im Falle der Methylester.

Bei der Durchführung der Hydrolysen wird die Base oder die Säure im Allgemeinen in einer Menge von 1 bis 200 mol, bevorzugt von 1,5 bis 40 mol bezogen auf 1 mol des Esters eingesetzt.

Der Verfahrensschritt (XI) + (XII) \rightarrow (X) erfolgt vorzugsweise in Acetonitril als Lösemittel in Gegenwart einer Base, insbesondere N-Ethyl-diisopropylamin, bei einer Temperatur von 0°C bis 150°C, insbesondere zwischen 60°C und 130°C.

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von ischämiebedingten peripheren und kardiovaskulären Erkrankungen, zur akuten und chronischen Behandlung von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischen Gefäßverschlüssen, des Myocardinfarkts und von Reperfusionsschäden.

Außerdem sind sie durch ihr Potential, die Angiogenese zu verstärken, besonders für eine dauerhafte Therapie aller Verschlusskrankheiten geeignet.

Darüber hinaus können die Verbindungen der Formel (I) insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebraler Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödemen, Krämpfen, Epilepsie, Atemstillstand, Herzstillstand, Reye-Syndrom, zerebraler Thrombose, Embolie, Tumoren, Blutungen, Enzephalomyelitis, Hydroenzephalitis, Rückenmarksverletzungen, post-operative Hirnschäden, Verletzungen der Retina oder des optischen Nervs nach Glaukom, Ischämie, Hypoxie, Ödem oder Trauma sowie in der Behandlung von Schizophrenie, Schlafstörungen und akuten und/oder chronischen Schmerzen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, posttherapeutischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (lower back pain) oder rheumatischen Schmerzen, eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können ausserdem auch insbesondere bei der Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, Myocarditis, Nephritis, Pancreatitis, diabetischer Nephropathie, Ödemen und zur Potenzierung der Wirkung von Nukleobase-, Nukleosid- oder Nukleotid-Antimetaboliten in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebs und in der antiviralen (z.B. HIV) Chemotherapie Verwendung finden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als Adenosinaufnahme-Hemmer erklären.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10 Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal wie beispielsweise bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie beispielsweise transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intra-

venöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation beispielsweise als subkutanen Depot zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation.

15 Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer

20 solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspiel-

25 raum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel,

30 Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,0001 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,003 bis etwa 1 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,1 bis etwa 20 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,3 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Hemmung der Adenosinaufnahme in Kaninchen-Erythrozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen

5

Die Fähigkeit von Substanzen, das Adenosinaufnahme-System zu beeinflussen, wird durch die Bestimmung der hemmenden Wirkung der Substanzen auf die funktionelle Adenosinaufnahme untersucht.

- 10 Für den funktionellen Adenosinaufnahme-Test wird eine Erythrozyten-Präparation aus Kaninchenblut verwendet. Das Blut wird intravenös entnommen, als Anticoagulant wird Citrat (3 ml Monovette 9NC Firma Sarstedt) verwendet. Das Blut wird 5 min bei 3000 g zentrifugiert und die Erythrozyten in 10 mM 3-(N-Morpholino)-propansulfonsäure-Puffer (MOPS) / 0,9 %-ige wässrige Natriumchloridlösung
- 15 pH 7,4 suspendiert. Die Suspension wird auf das Einhundertfache des ursprünglichen Blutvolumens verdünnt. Je 990 µl der Suspension werden mit 10 µl einer geeigneten Konzentration der zu untersuchenden Substanz versetzt und 5 min bei 30°C inkubiert. Danach werden 5 µl einer 4 mM Adenosinlösung zugegeben und weitere 15 min bei 30°C inkubiert. Danach werden die Proben 5 min bei 3000 g zentrifugiert
- 20 und 700 µl der Überstände mit 28 µl 70%-iger HClO₄ versetzt, 30 min im Eisbad stehen gelassen, 3 min bei 16000 g zentrifugiert und 350 µl der Probe mit 30 µl 5 N Natronlauge neutralisiert. 50 µl der Probe werden auf eine Säule (Waters Symmetry C18 5 µm, 3,9 x 150 mm) aufgetragen. Als Vorsäule wird eine Spherisorb ODS II 5 µm, 4,6 x 10 mm verwendet. Als Fließmittel wird ein Gradient aus 50 mM
- 25 KH₂PO₄/5 mM Tributylamin pH 7 (Fließmittel A) und einer Mischung Fließmittel A/Methanol 1:1 (Fließmittel B) verwendet. Der Gradient wird von 10 bis 40 % B bei einer Fließrate von 0,5 ml/min gefahren. Das vorhandene Adenosin wird durch seine Absorption bei 260 nm quantifiziert, ebenso das entstandene Inosin und Hypoxanthin. Der IC₅₀-Wert bezeichnet die Konzentration des Wirkstoffs, bei der
- 30 15 min nach Adenosinzugabe noch 50 % der ursprünglich eingesetzten Adenosinkonzentration vorhanden ist.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind mit Hilfe dieses Tests erhaltene IC_{50} -Werte aufgeführt:

5 Tabelle 1

Beispiel-Nr.	IC_{50} [nM]
1	30
2	30
3	30
8	80
16	30
17	20
18	30
21	15
27	20
66	20

2. In vivo-Testmodell zur Prüfung von Adenosinaufnahme-Hemmern

Erwachsene Mongrel-Hunde (20-30 kg Körpergewicht) werden initial mit einer Kombination von Trapanal 500 mg und Alloferin 55 mg narkotisiert. Die Narkose
5 wird durch Infusion eines Gemisches von Fentanyl 0,072 mg/kg, Alloferin 0,02 mg/kg und Dihydrobenzpyridyl 0,25 mg/kg x min erhalten. Die Tiere werden intubiert und mit einem Gemisch aus O₂/N₂O (Verhältnis 1:5) mit einer Dräger-Atempumpe mit 16 Atemzügen pro min und einem Volumen von 18-24 ml/kg beatmet. Die Körpertemperatur wird bei 38°C ± 0,1°C gehalten. Der arterielle Blut-
10 druck wird über einen Katheder in der Femoralarterie gemessen. Es wird eine Thorakotomie auf der linken Seite am fünften Intercostalraum durchgeführt. Die Lunge wird zurückgelegt, fixiert und das Pericard eingeschnitten. Ein proximaler Abschnitt der LAD distal zur ersten diagonalen Verzweigung wird freipräpariert und ein kalibrierter elektromagnetischer Flussmesskopf (Fa. Scalar) um das Gefäß gelegt und
15 mit einem Flussmessgerät (Fa. Scalar, Modell MDL 1401) verbunden. Ein mechanischer Okkluder wird distal zum Flussmesskopf so angebracht, dass keine Verzweigungen zwischen Flussmesskopf und Okkluder liegen.

Blutentnahmen und Substanzgaben (10 µg/kg i.v.) werden durch einen Katheder in
20 der Femoralvene durchgeführt. Ein peripheres EKG wird mit subcutan verankerten Nadeln abgeleitet. Ein Mikrotip-Druckmanometer (Fa. Millar, Modell PC-350) wird durch den linken Vorhof geschoben, um den linksventrikulären Druck zu messen. Die Messung der Herzfrequenz wird über die R-Zacke des EKGs getriggert. Die hämodynamischen Parameter und der Koronarfluss werden während des gesamten
25 Versuchs über einen Vielfachschreiber aufgezeichnet.

Eine Okklusion von vier Minuten verursacht eine reaktive Hyperämie. Man misst die Differenz zwischen dem Koronarfluss unter Kontrollbedingungen und dem Maximalfluss während der reaktiven Hyperämie. Die Zeit, die benötigt wird, um die Hälfte
30 dieses Maximalflusses im Abfall zu erreichen, ist ein geeigneter Parameter, um die reaktive Hyperämie zu beurteilen.

Nach einer Stabilisierungszeit von einer Stunde wird das Experiment mit einer vierminütigen Okklusion begonnen. Dreißig Minuten später wird die Substanz gegeben (i.v.) und zwei Minuten später erneut okkludiert. Die reaktive Hyperämie nach Verum und Placebo wird verglichen.

In der nachstehenden Tabelle 2 sind in diesem Modell erhaltene Wirkdaten aufgeführt:

10 Tabelle 2

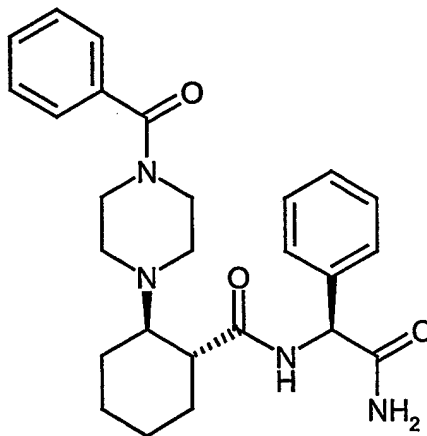
Beispiel-Nr.	Zunahme des Koronarflusses in %
1	258
16	326
17	250
18	347

B Herstellungsbeispiele**Abkürzungen:**

abs.	absolut
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC	Gaschromatographie
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Kp.	Siedepunkt
MS	Massenspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -Tetramethylethylendiamin

Beispiel 1

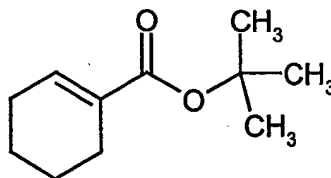
(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Stufe 1a):

1-Cyclohexencarbonsäure-*tert*-butylester



10

98,7 g (0,78 mol) 1-Cyclohexencarbonsäure werden in Dichlormethan bei 0°C vorgelegt und unter Rühren 81,9 ml (0,94 mol) Oxalylchlorid so hinzugegeben, dass die Temperatur 3°C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Es ist eine Gasentwicklung zu beobachten. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit Toluol (350 ml) versetzt und wiederum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in abs. THF (700 ml) aufgenommen, auf 10°C gekühlt und eine Lösung von 105,3 g (0,94 mol) Kalium-*tert*.-butanolat in abs. THF (350 ml) so hinzugegeben, dass die Temperatur 15 bis 20°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, in Wasser (0,7 L) gegeben, dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-

20

lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Man erhält 142,3 g Rohprodukt, das an 3 kg Kieselgel (0,06 bis 0,2 mm) mit Petrolether/Dichlormethan 1:1 als Laufmittel gereinigt wird. Dabei werden 106,5 g Produkt isoliert, welches zur weiteren Reinigung im Vakuum destilliert wird. Man erhält 92,0 g (65 % d.Th.) des gewünschten Esters.

Kp. (3,4 mbar): 67°C

R_f (Dichlormethan) = 0,67

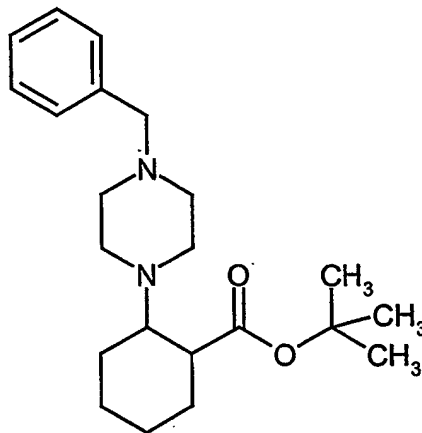
HPLC (Methode A): R_t = 5,08 min.

MS (GC-MS; CI): m/z = 183 (M+H)⁺, 200 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H), 1.53-1.70 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 4H), 6.87 (m, 1H).

Stufe 1b):

rac-cis/trans-2-(4-Benzyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*tert*-butylester



Es werden zwei identische Ansätze durchgeführt:

93,2 ml (0,54 mol) N-Benzylpiperazin und 80,9 ml (0,54 mol) TMEDA werden in 800 ml abs. THF gelöst. Bei 0°C werden 214 ml (0,54 mol) 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan hinzugegeben und 25 min bei 0°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -66°C abgekühlt und eine Lösung von 81,4 g (0,45 mmol) des Esters aus Stufe 1a) in 480 ml THF hinzutropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei gleicher Temperatur nachgerührt und über Nacht bei -26°C stengelassen. Die

Reaktion wird durch Zugabe einer Lösung von 74 ml Methanol in 136 ml THF und 10 min. Rühren bei RT abgebrochen.

- 5 Beide Ansätze werden vereint und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Öl wird mit Dichlormethan (4 L) und Wasser (0,7 L) ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 500 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (ca. 400 g) wird an 8 kg Kieselgel (0,06-0,2 mm) mit
- 10 Methanol/Dichlormethan 1:9 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 260 g Produktfraktion, welche überwiegend das cis-Produkt, daneben das trans-Produkt und darüber hinaus eine Nebenkomponekte enthält. Dieses Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

15 cis-Produkt:

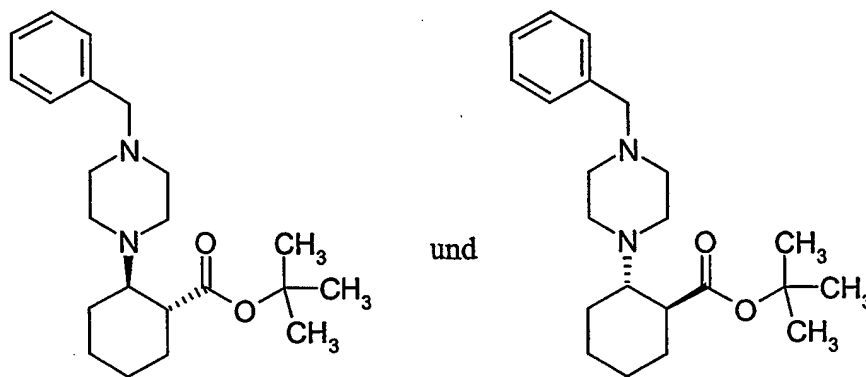
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,44

HPLC (Methode A): R_t = 3,92 min.

MS (DCI/ NH_3): m/z = 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 **Stufe 1c):**

(1*R**,2*R**)-2-(4-Benzyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*tert*-butylester



Methode A:

Es werden zwei identische Ansätze durchgeführt:

Die Verbindung aus Stufe 1b) (130 g) und 222 g (1,81 mol) Kalium-tert.-butanolat werden in THF (2,86 L) gelöst und tert.-Butanol (173 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Tage bei RT gerührt und beide Ansätze zur Aufarbeitung vereint. Die Reaktionslösung wird mit 11 L Dichlormethan verdünnt und viermal mit je 2 L Wasser gewaschen. Die vereinten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 2 L Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird eingengt und der Rückstand chromatographisch an 8 kg Kieselgel (0,063-0,2 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 98,3 g (31 % d.Th.) des racemischen trans-Produktes.

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,54

HPLC (Methode A): R_t = 4,23 min.

MS (DCI/ NH_3): m/z = 359 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.01-1.32 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.28 (dt, 1H, $J_t=11.5$ Hz, $J_d=3.6$ Hz), 2.32-2.48 (m, 6H), 2.58 (dt, 1H, $J_t=11.2$ Hz, $J_d=3.1$ Hz), 2.68-2.79 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, $J=13.2$ Hz), 7.19-7.33 (m, 5H).

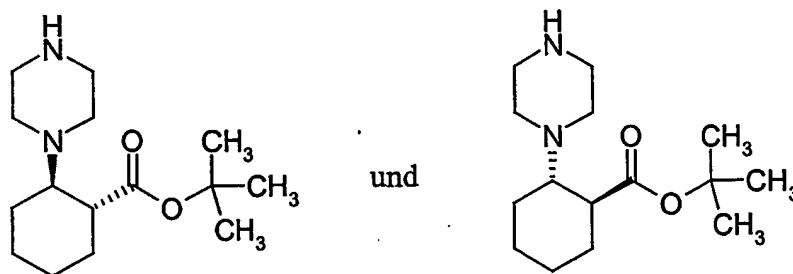
Methode B:

215 g (1,22 mol) N-Benzylpiperazin und 142 g (1,22 mol) TMEDA werden in 1,85 L abs. THF gelöst und bei 0°C mit 487 ml (1,22 mol) einer 2,5 N n-Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt sowie 25 min. bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -50°C abgekühlt und eine Lösung von 185 g (1,02 mol) des Esters aus Stufe 1a) in 1,11 L THF hinzugetropft. Die Reaktionslösung wird 7 h bei gleicher Temperatur nachgerührt und die Reaktion bei dieser Temperatur durch Zugabe von Methanol (200 ml) abgebrochen. Die Temperatur steigt auf -20°C. Es wird 10 min. bei RT nachgerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester (1,85 L) aufgenommen und mit Wasser (3,0 L) extrahiert. Die wäßrige Phase wird einmal mit Essigsäureethylester (925 ml) extrahiert und die vereinten

organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung (1,0 L) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (315 g) wird ohne Aufreinigung zusammen mit 376 g (3,08 mol) Kalium-tert.-butanolat in THF (3,94 L) aufgenommen. Bei RT werden 294 ml (3,08 mol) tert.-Butanol hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Es wird mit Wasser (24 L) versetzt und zweimal mit je 4,0 L Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung (2,4 L) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch an 4 kg Kieselgel (0,063-0,20 mm) mit Cyclohexan / Essigsäureethylester 7:3 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 122 g (34% d.Th.) des racemischen trans-Produktes.

Stufe 1d):

(1*R**,2*R**)-2-(1-Piperaziny)cyclohexancarbonsäure-*tert*-butylester



45,5 g (130 mmol) der Verbindung aus Stufe 1c) werden in Ethanol (1,63 L) zunächst unter Argon vorgelegt, 9,78 g 10%-iges Palladium auf Aktivkohle hinzugegeben und dann bei RT und Normaldruck hydriert. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und eingeeengt sowie im Hochvakuum getrocknet. Es werden 34 g (98 % d.Th.) des Produkts erhalten.

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,05

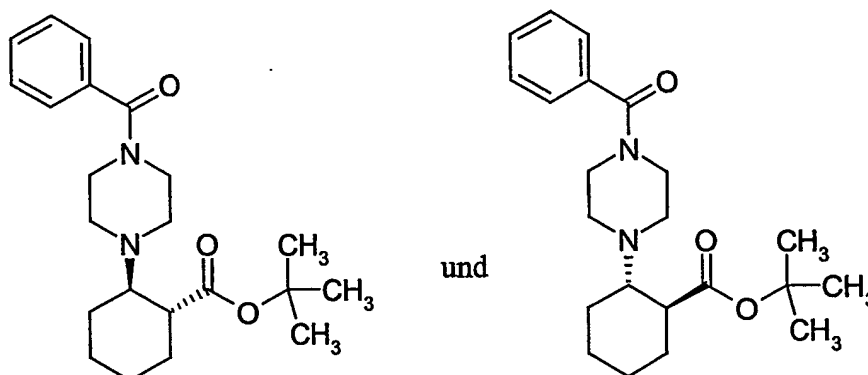
HPLC (Methode A): R_t = 3,59 min.

MS (ESI pos): m/z = 269 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.02-1.32 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41-1.73 (m, 3H), 1.74-1.92 (m, 3H), 2.25-2.43 (m, 3H), 2.55 (dt, 1H, $J_t=11.2$ Hz, $J_d=3.0$ Hz), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.81 (m, 4H).

5 **Stufe 1e):**

(1*R**,2*R**)-2-(4-Benzoyl-1-piperaziny)cyclohexancarbonsäure-*tert*-butylester



10 34 g (127 mmol) der Verbindung aus Stufe 1d) und 21,2 ml (152 mmol) Triethylamin werden in Dichlormethan (700 ml) vorgelegt und bei RT eine Lösung von 14,7 ml (127 mmol) Benzoylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 250 g

15 Kieselgel (0,063-0,2 mm) versetzt und zur Trockne eingedunstet. Die auf Kieselgel aufgezogene Rohsubstanz wird über eine Chromatographie an 2 kg Kieselgel (0,063-0,2 mm) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:3 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 42 g (89 % d.Th.) des Produkts.

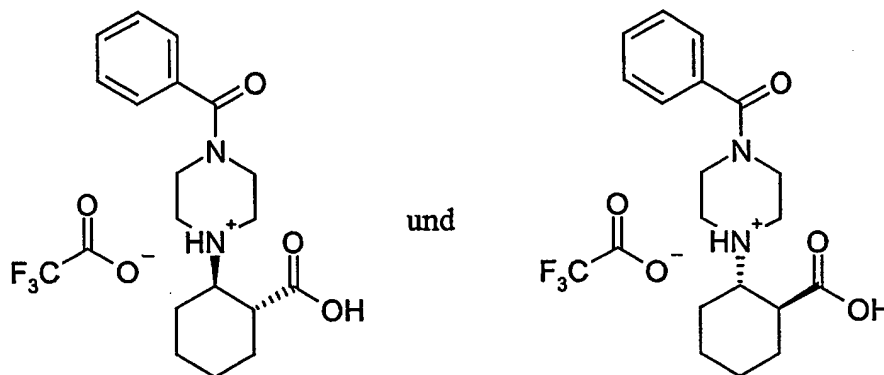
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,69

20 HPLC (Methode A): R_t = 4,09 min.

MS (ESI pos): m/z = 373 ($M+H$)⁺, 395 ($M+Na$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.02-1.33 (m, 3H), 1.39-1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 3H), 2.24-2.57 (m, 2H), 2.30 (dt, 1H, $J_t=11.5$ Hz, $J_d=3.6$ Hz), 2.58-2.89 (m, 2H), 2.65 (dt, 1H, $J_t=11.3$ Hz, $J_d=3.0$ Hz), 3.20-3.85 (m, 4H), 7.39 (s, 5H).

25

Stufe 1f):1-Benzoyl-4-[(1*R**,2*R**)-2-carboxycyclohexyl]piperazin-4-ium-Trifluoracetat

5

41,6 g (112 mmol) der Verbindung aus Stufe 1e) werden in Dichlormethan (705 ml) gelöst und bei RT mit Trifluoressigsäure (356 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, eingengt, fünfmal mit Dichlormethan und zweimal mit Toluol versetzt und jeweils wieder eingengt. Über ein Bogenrohr wird bei 60°C Badtemperatur im Hochvakuum restliche Trifluoressigsäure in einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kolben abdestilliert. Man erhält 64,8 g Produkt, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

10

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,21

15 HPLC (Methode A): R_t = 3,38 min.

MS (ESI pos): m/z = 317 ($M+H$)⁺

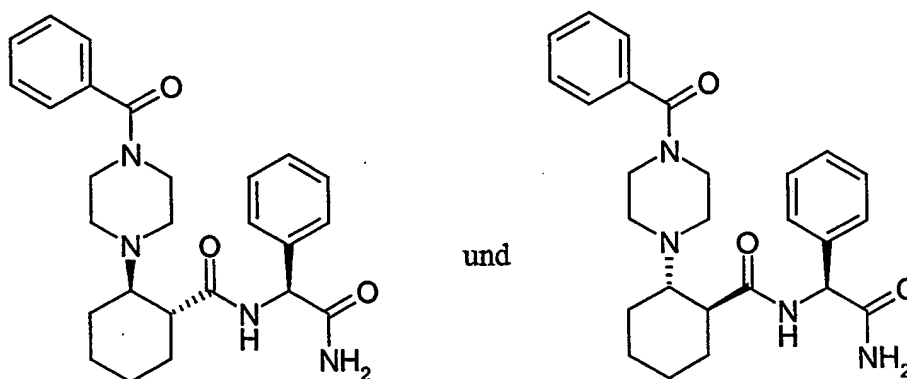
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.25 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.63 (br. d, 1H), 1.78 (br. d, 1H), 2.05 (br. d, 2H), 2.70 (br. dt, 1H), 3.03-3.45 (m, 4-5H), 3.62 (br. s, 2H), 4.5-6.5 (br. m, 3-4H), 7.43-7.53 (m, 5H).

20

Stufe 1g):

Diastereomerengemisch aus

(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid und (1*S*,2*S*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid

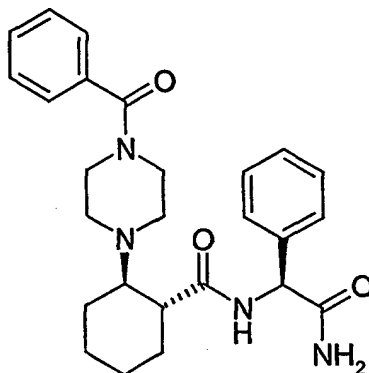


65 g (ca. 112 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 1f), 16,8 g (125 mmol) HOBt und 25,0 g (130 mmol) EDC werden in DMF (1,03 l) vorgelegt, bei RT werden 21,1 g (113 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid, 74,7 ml (680 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Reaktionslösung wird Wasser hinzugefügt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Nach 6 h Trocknung im Hochvakuum erhält man 48,3 g (95 % d.Th.) Rohprodukt, welches direkt per präparativer HPLC in die beiden Diastereomeren getrennt wird.

15 mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Nach 6 h Trocknung im Hochvakuum erhält man 48,3 g (95 % d.Th.) Rohprodukt, welches direkt per präparativer HPLC in die beiden Diastereomeren getrennt wird.

Stufe 1h) (Diastereomerentrennung):

(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid (Diastereomer 1A)

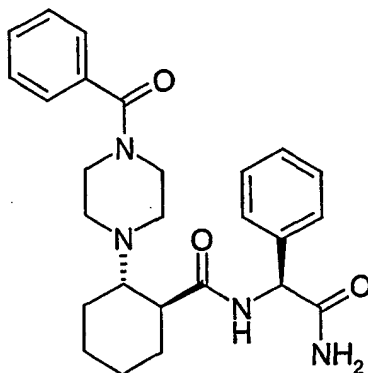


5

und

(1*S*,2*S*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid (Diastereomer 1B)

10



15

45,6 g des Diastereomerengemisches aus Stufe 1g) werden in 250 ml THF gelöst und mittels präparativer HPLC an Chromasil 100 C 18 (5 µm, 250 x 20 mm, 35°C, Injektionsvolumen = 0,33 ml, Fluß = 25 ml/min) mit Acetonitril/Wasser 40:60 in die beiden Diastereomere aufgetrennt. Man erhält 16,0 g (35 % d.Th.) des Diastereomers 1A sowie 15,3 g (34 % d.Th.) des Diastereomers 1B.

Diastereomer 1A:

R_f (Methanol/Dichlormethan 1:10) = 0,63

HPLC (Methode A): R_t = 3,53 min.

MS (ESI pos): m/z = 449 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06-1.22 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.68-1.92 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.30-2.57 (br. m, 2H), 2.58-2.85 (m, 3H), 3.35 (br. s, 2H), 3.71 (br. m, 2H), 5.52 (br. s, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.04 (br. s, 1H), 7.29-7.44 (m, 10H), 9.35 (d, 1H).

Diastereomer 1B:

R_f (Methanol/Dichlormethan 1:10) = 0.59

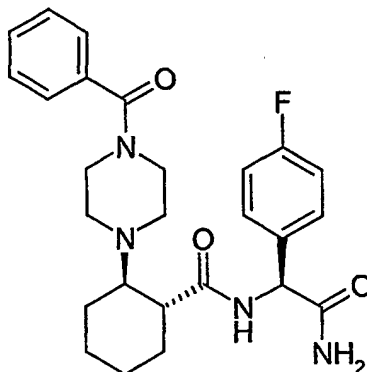
HPLC (Methode A): R_t = 3.69 min.

MS (ESI pos): m/z = 449 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98-1.47 (m, 4H), 1.60-1.97 (m, 3H), 2.12-2.33 (m, 2H), 2.33-2.90 (br. m, 5H), 3.15-3.70 (br. m, 3H), 3.72-3.98 (br. m, 1H), 5.54 (br. d, 2H), 6.22 (br. s, 1H), 7.29-7.46 (m, 10H), 9.47 (d, 1H).

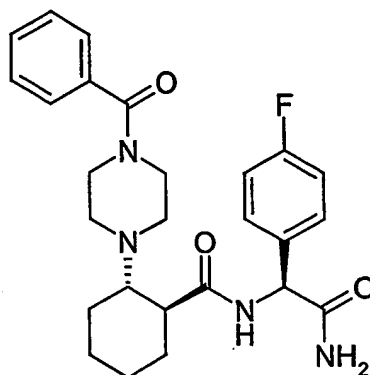
Beispiel 2

(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-fluorphenyl)ethyl]amid (Diastereomer 2A)



und

(1*S*,2*S*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-fluorphenyl)ethyl]amid (Diastereomer 2B)



5

Diese Verbindungen werden analog zu Beispiel 1 hergestellt, indem zunächst 7,0 g (11,6 mmol, 71% Reinheit) der Carbonsäure aus Stufe 1f) analog zur Stufe 1g) mit 1,73 g (12,8 mmol) HOBt, 2,56 g (13,3 mmol) EDC sowie 2,38 g (11,6 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid, 7,7 ml (69,7 mmol) N-Methylmorpholin und einer Spatelspitze DMAP in DMF (105 ml) umgesetzt werden; die dabei erhaltenen 2,84 g (49 % d.Th.) Produkt (Diastereomerenmisch) werden anschließend analog zur Stufe 1h) mittels präparativer HPLC in die beiden Diastereomere getrennt. Dabei werden je 1,05 g (38 % d.Th.) des Diastereomeren 2A sowie des Diastereomeren 2B erhalten.

15

Diastereomer 2A:

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,38

HPLC (Methode A): R_t = 3,66 min.

MS (ESI pos): m/z = 467 ($M+H$)⁺

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04-1.36 (m, 4 H), 1.67-1.96 (m, 3H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.31-2.57 (m, 2H), 2.57-2.91 (m, 3H), 3.20-3.95 (m, 4H), 5.43 (br. s, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.88 (br. s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 7H), 9.43 (br. d, 1H).

Diastereomer 2B:

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0.38

HPLC (Methode A): R_t = 3.82 min.

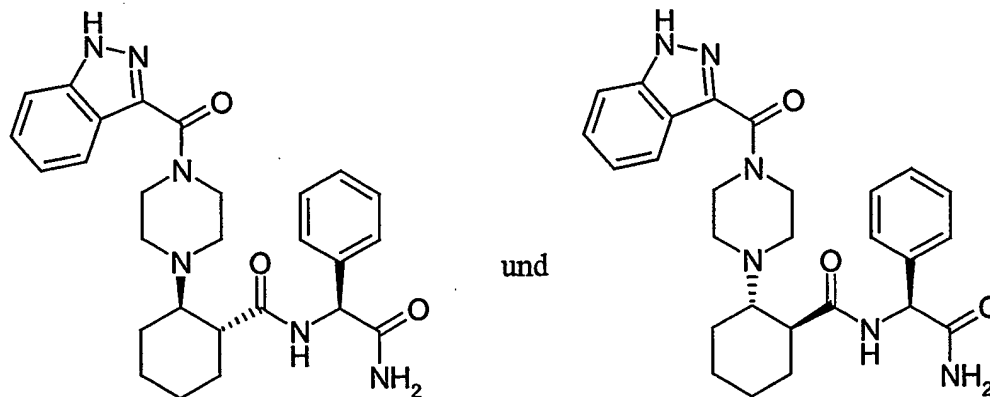
MS (ESI pos): m/z = 467 ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.03-1.44 (m, 4 H), 1.67-1.96 (m, 3H), 2.13-2.29 (m, 2H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.60-2.89 (m, 3H), 3.15-4.05 (m, 4H), 5.47 (br. s, 1H), 5.52 (d, 1H), 6.09 (br. s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 7H), 9.40 (br. d, 1H).

Beispiel 3

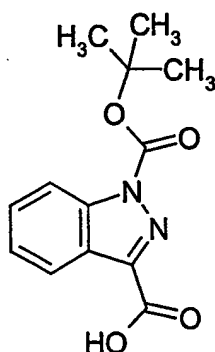
- 10 (1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid
und
(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

15



Stufe 3a):

1-(tert-Butoxycarbonyl)-1H-indazol-3-carbonsäure



5

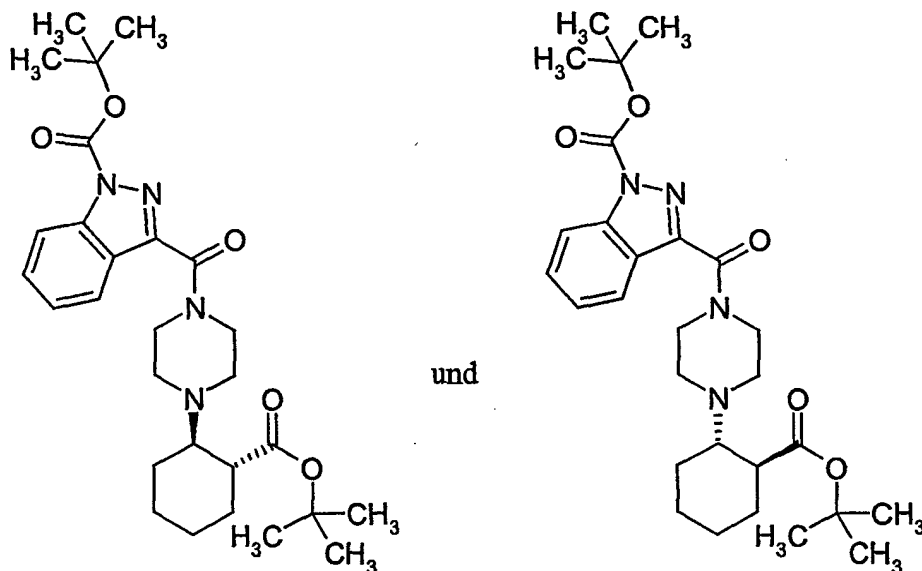
100 g (0,62 mol) Indazol-3-carbonsäure und 163 g (1,54 mol) Natriumcarbonat werden in Wasser (300 ml) und THF (200 ml) vorgelegt und bei RT 148 g (0,68 mol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt (Gasentwicklung). Diese Lösung wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird nochmals in Dichlormethan aufgenommen und erneut zur Trockne eingengt. Man erhält 140 g (87 % d.Th.) Produkt.

15 Die wässrige Phase wird zur Trockne eingengt, nochmals mit Wasser/Dichlormethan wie zuvor behandelt und hieraus weitere 17,6 g (11 %) produkthaltige Fraktion isoliert.

 R_f (Methanol / Dichlormethan 1:5) = 0,38HPLC (Methode C): R_t = 4,05 min.20 MS (ESI pos): m/z = 263 ($M+H$)⁺, 285 ($M+Na$)⁺¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.96 (s, 9H), 7.49 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.18 (m, 2H), 13.79 (br. s, 1H).

Stufe 3b):

3-({4-[(1R*,2R*)-2-(tert-Butoxycarbonyl)cyclohexyl]-1-piperazinyl}carbonyl)-1H-indazol-1-carbonsäure-tert-butylester



5

323 mg (1,23 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 3a), 183 mg (1,35 mmol) HOBt und 271 mg (1,41 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (10 ml) vorgelegt. Bei RT werden 330 mg (1,23 mmol) des Piperazins aus Beispiel 1 / Stufe 1d) sowie 0,41 ml (3,69 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser und Dichlormethan ausgeschüttelt, die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (768 mg) wird an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:20 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 482 mg (76% d.Th.) des racemischen Produkts.

15

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,72

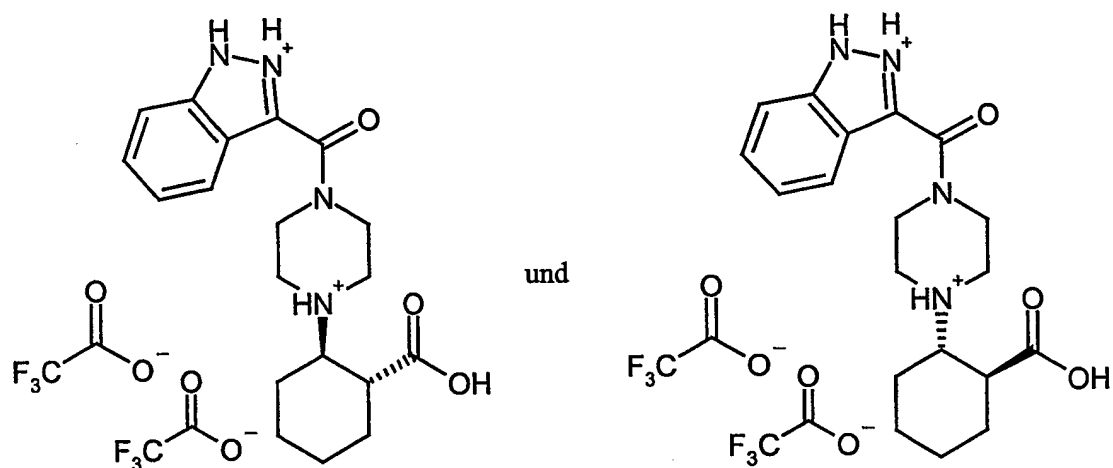
HPLC (Methode C): R_t = 4,26 min.

MS (ESI pos): m/z = 513 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.00-1.26 (m, 3H), 1.33-1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.52-1.86 (m, 4H), 1.67 (s, 9H), 2.22-2.87 (m, 6H), 3.49-3.77 (m, 4H), 7.44 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

5 **Stufe 3c):**

3-({4-[(1R*,2R*)-2-Carboxycyclohexyl]piperazin-4-ium-1-yl}carbonyl)-1H-indazol-2-ium-Bis(trifluoracetat)



10

456 mg (0,89 mmol) des tert.-Butylesters aus Stufe 3b) werden in Dichlormethan (6 ml) vorgelegt und Trifluoressigsäure (3 ml) bei RT hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 h lang bei RT gerührt, zur Trockne eingengt, der Rückstand mit
15 Dichlormethan aufgenommen und erneut zur Trockne eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 672 mg eines viskos-öligen Produkts, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,15

HPLC (Methode A): R_t = 4,50 min.

20 MS (ESI pos): m/z = 357 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.13-1.35 (m, 2H), 1.35-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 1H), 1.96-2.14 (m, 2H), 2.77 (dt, 1H, $J_t=11.0$ Hz, $J_d=3.8$ Hz), 3.17-3.58 (m, 5H), 3.65-4.89 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.70-10.20 (m, 1H), 13.67 (s, 1H).

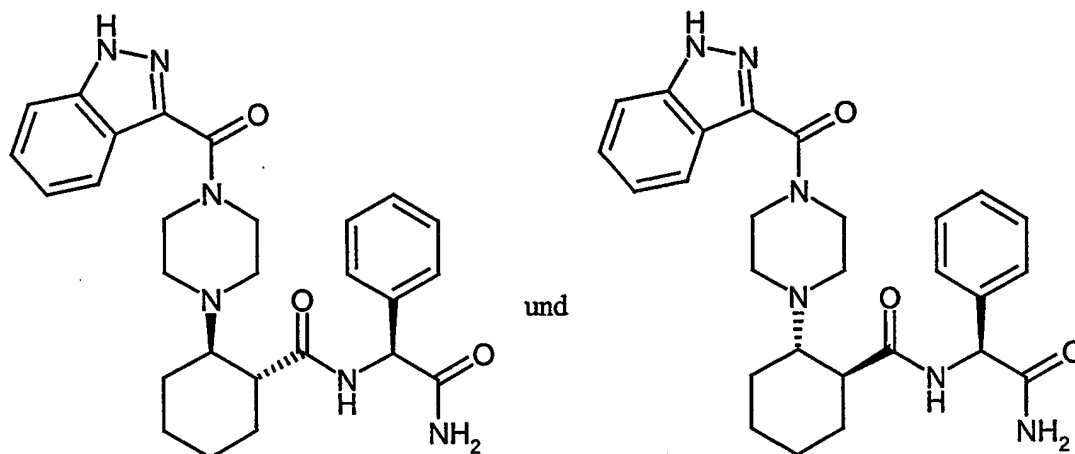
Stufe 3d):

Diastereomerengemisch aus

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



146 mg (ca. 0,19 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 3c), 37,2 mg (0,28 mmol) HOBT und 55,1 mg (0,29 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (3 ml) vorgelegt. Bei RT werden 46,7 mg (0,25 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid, 0,16 ml (1,50 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Es wird Wasser zugesetzt, 2 h nachgerührt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet und anschließend mit Diethylether 1 h ausgerührt. Nach Filtration und Nachwaschen mit Diethylether wird erneut im Vakuum getrocknet. Man isoliert 44 mg (46% d.Th.) kristallines Produkt sowie 10 mg Mutterlaugen-Material.

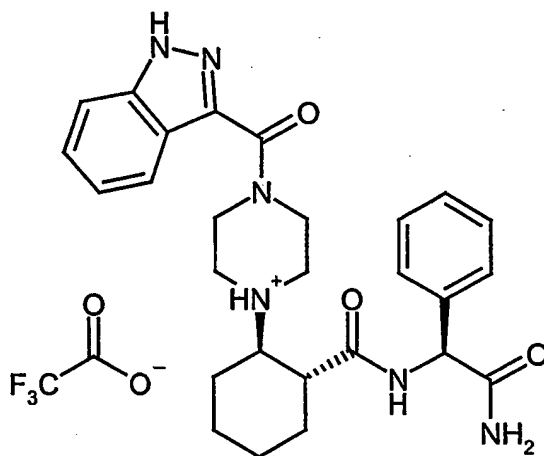
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,27

HPLC (Methode A) = 3,66 + 3,83 min.

Stufe 3e) (Diastereomerentrennung):

1-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)piperazin-1-ium-Trifluoracetat (Diastereomer 3A)

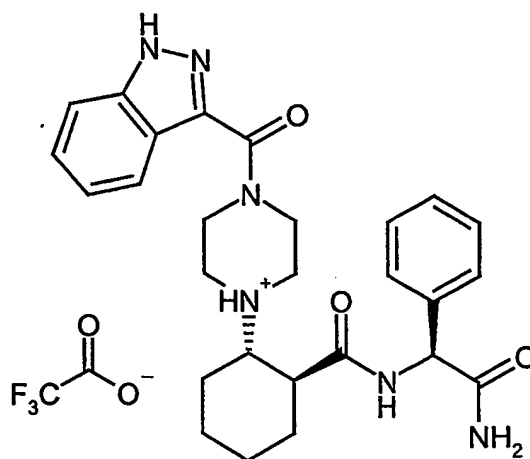
5



und

1-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-4-(1H-indazol-3-ylcarbonyl)piperazin-1-ium-Trifluoracetat (Diastereomer 3B)

10



44 mg des Diastereomerengemisches aus Stufe 3d) werden mittels präparativer HPLC getrennt (Kromasil 100 C 18, 7 µm, 250 x 20 mm, 40°C, Injektionsvolumen =

15

0,75 ml, Fluss = 25 ml/min, 0,2 %-ige wässrige Trifluoressigsäure / Acetonitril 95:5 auf 5:95 innerhalb 10 min). Man erhält 16 mg (29% d.Th.) Diastereomer 3A und 18 mg (33% d.Th.) Diastereomer 3B.

5 Diastereomer 3A:

MS (ESI pos): $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.00$ -1.58 (m, 4H), 1.58-2.18 (m, 4H), 2.60-4.30 (br. m, 12H), 5.39 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.00-7.32 (m, 4H), 7.32-7.52 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 13.62 (br. s, 1H).

10

Diastereomer 3B:

MS (ESI pos): $m/z = 489$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.00$ -1.56 (m, 4H), 1.58-1.74 (br. d, 1H), 1.74-1.96 (m, 2H), 2.00-2.24 (m, 1H), 2.66-2.93 (br. s, 1H), 3.00-4.24 (br. m, 10H), 5.31 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 7.25 (t, 1H), 7.31-7.50 (m, 6H), 7.55 (br. s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.90 (br. s, 1H), 13.64 (br. s, 1H).

15

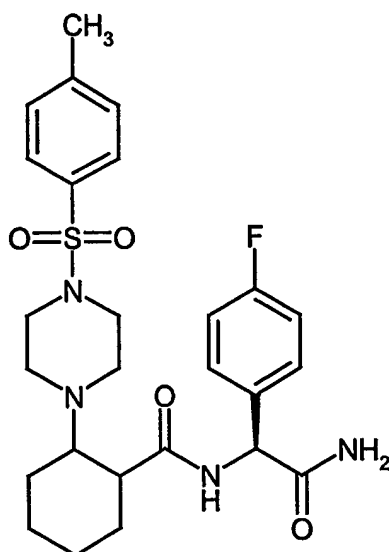
Beispiel 4

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäureamid

20

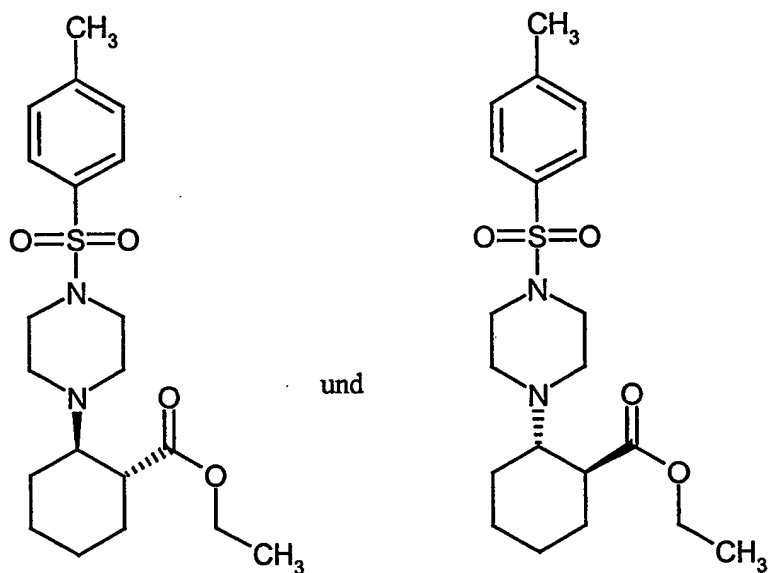
und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäureamid

**Stufe 4a):**

(1R*,2R*)-2-{4-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-
ethylester

5



10

200 mg (0,96 mmol) trans-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäureethylester-Hydrochlorid und 285 mg (0,96 mmol) N,N-Bis-(2-Chlorethyl)toluolsulfonsäureamid werden in N-Ethyl-diisopropylamin (Hünigbase) (1,7 ml) gelöst und zunächst 3 h auf 130°C erwärmt. Dann wird Acetonitril (5 ml) hinzugegeben und über Nacht bei 70°C

gerührt. Das Reaktionsgemisch bleibt 3 d bei RT stehen. Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan und 0,1 N Natronlauge ausgeschüttelt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase wiederum mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 96 mg (25 % d.Th.) des gewünschten Piperazinderivates.

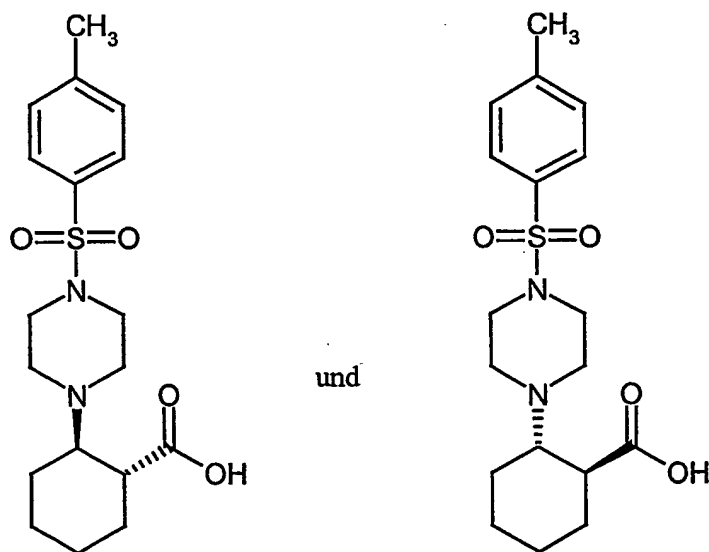
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,35

HPLC (Methode C): R_t = 4,01 min.

MS (ESI pos): m/z = 395 ($M+H$)⁺

Stufe 4b):

(1R*,2R*)-2-{4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure



15

89 mg (0,22 mmol) des Ethylesters aus Stufe 4a) werden in Methanol (10 ml) gelöst, 5 N Natronlauge (1 ml) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert und mit Wasser und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

20

werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält 63 mg (76 % d.Th.) Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,53

HPLC (Methode C): R_t = 3,31 min.

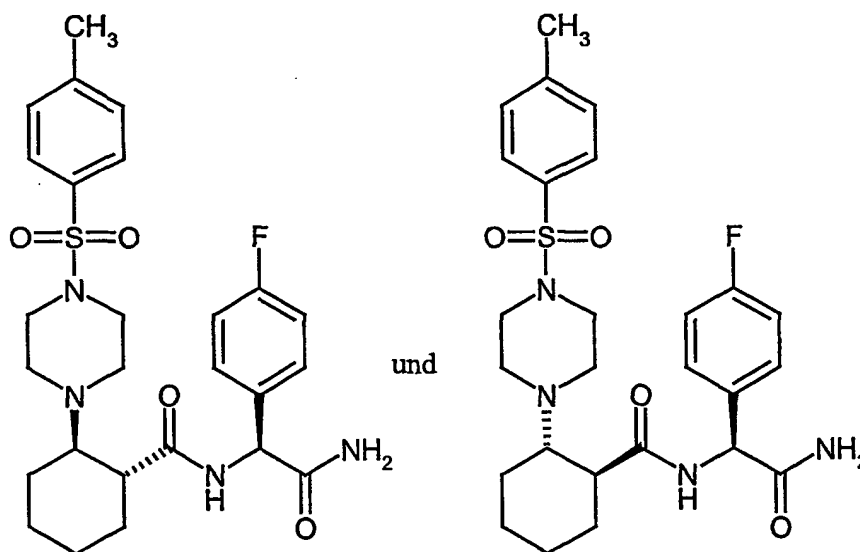
5 MS (ESI pos): m/z = 367 ($M+H$)⁺

Stufe 4c):

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäureamid

10 und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-{4-[(4-methylphenyl)-sulfonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäureamid



15

79 mg (0,22 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 4b), 32 mg (0,24 mmol) HOBt und 48 mg (0,25 mmol) EDC werden unter Argon bei RT in DMF (3 ml) vorgelegt, 44 mg (0,22 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid, 66 mg (0,65 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Aufgrund unvollständiger Umsetzung werden weitere 66 mg N-Methylmorpholin hinzugefügt und der Ansatz drei Tage bei RT stengelassen. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, mit Di-

20

chlormethan und Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 61 mg (55 % d.Th.) des gewünschten Produkts als Diastereomergemisch.

5 R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,37 und 0,41

HPLC (Methode B): R_t = 3,99 min. und 4,06 min.

MS (ESI pos): m/z = 517 ($M+H$)⁺

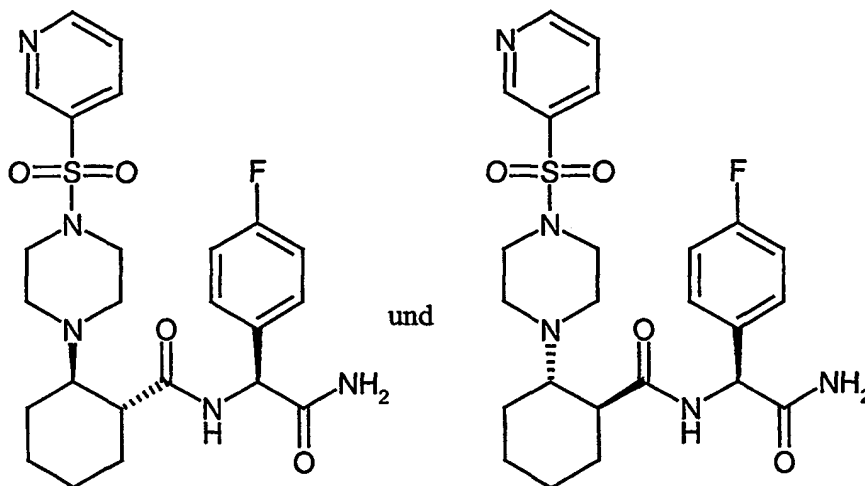
Beispiel 5

10 (1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

und

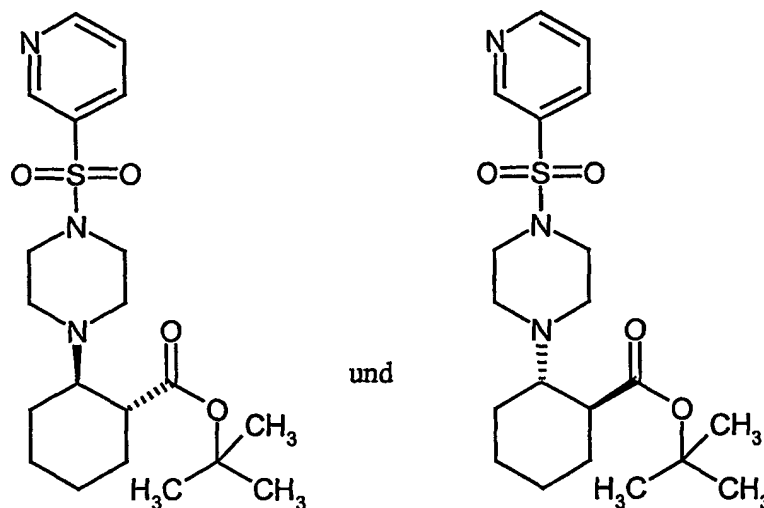
(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

15



Stufe 5a):

(1R*,2R*)-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-tert-butylester



5

219 mg (0,76 mmol) des Piperazins aus Beispiel 1 / Stufe 1d) und 0,23 ml (1,66 mmol) Triethylamin werden in Dichlormethan (7 ml) vorgelegt, bei RT 162 mg (0,76 mmol) 3-Pyridinsulfonsäurechlorid-Hydrochlorid hinzugegeben und mit 3 ml

10 Dichlormethan nachgespült. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und 3 d bei RT stengelassen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 201 mg (65 % d.Th.) des Produkts.

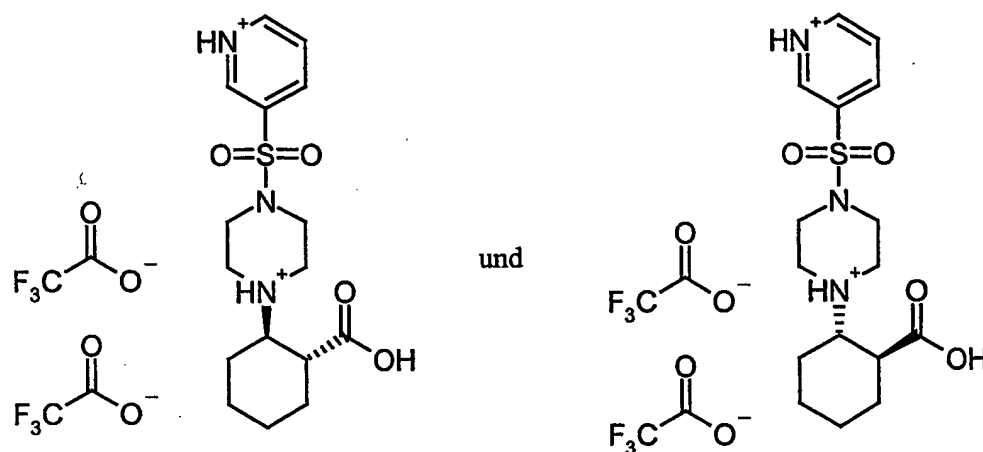
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,73

15 HPLC (Methode B): R_t = 3,88 min.

MS (ESI pos): m/z = 410 ($M+H$)⁺

Stufe 5b):

1-[(1R*,2R*)-2-Carboxycyclohexyl]-4-(3-pyridiniumylsulfonyl)piperazin-1-ium-Bis(trifluoracetat)



5

180 mg (0,44 mmol) des tert.-Butylesters aus Stufe 5a) werden in Dichlormethan (4 ml) gelöst und bei RT Trifluoressigsäure (2 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und erneut zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Man erhält 325 mg (96 % d.Th.) des Rohprodukts mit 76 % HPLC-Reinheit, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

10

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,38

HPLC (Methode B): R_t = 3,08 min.

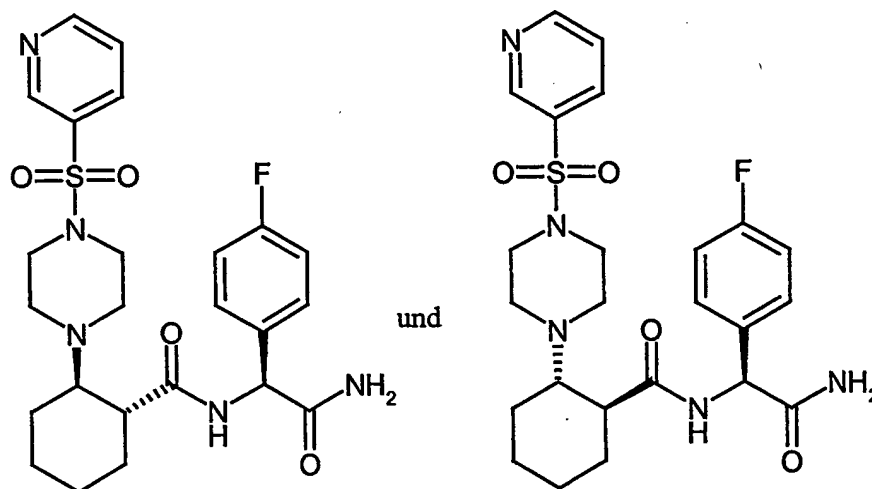
15 MS (ESI pos): m/z = 354 ($M+H$)⁺

Stufe 5c):

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

20 und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



5

128 mg (0,22 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 5b), 33 mg (0,24 mmol) HOBt und 49 mg (0,25 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (2,5 ml) vorgelegt, 45 mg (0,22 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid, 0,15 ml (1,32 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP bei RT hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Der Ansatz bleibt 2 Tage bei RT stehen, wird dann mit Dichlormethan und Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingengt. Man erhält 148 mg Rohprodukt, welches an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel chromatographisch gereinigt wird. Die Produktfraktion wird mit Diethylether verrührt, das kristalline Produkt abgesaugt und getrocknet. Man erhält 63 mg (57 % d.Th.) des gewünschten Produkts als 1:1-Diastereomerengemisch sowie 29 mg produkthaltiges Mutterlaugen-Material.

15

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,37

20

HPLC (Methode B): R_t = 3,41 + 3,54 min.

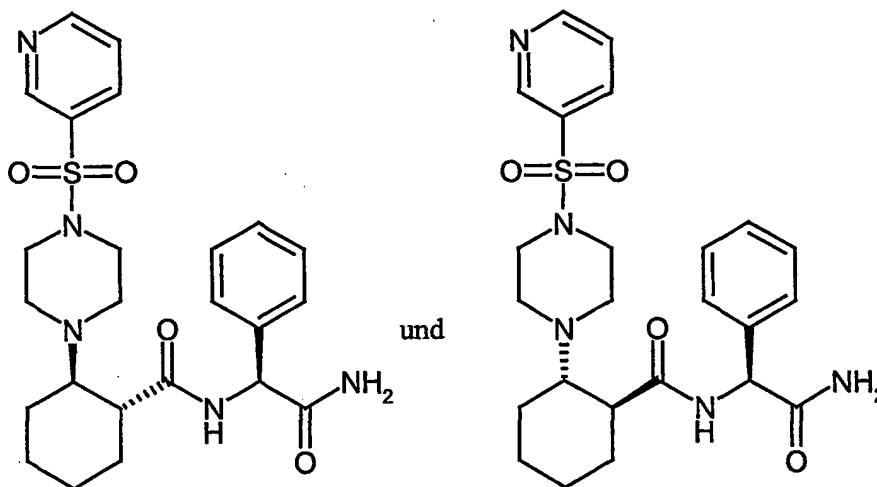
MS (ESI pos): m/z = 504 ($M+H$)⁺

Beispiel 6

(1R,2R)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

und

5 (1S,2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-pyridinylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



10 Diese Verbindungen werden analog zu Beispiel 5 durch Umsetzung der Carbonsäure aus Stufe 5b) mit 41 mg (0,22 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid hergestellt. Man isoliert 54 mg (51% d.Th.) des gewünschten Produkts als Diastereomeren-gemisch.

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,41

15 HPLC (Methode B): R_t = 3,33 + 3,45 min.

MS (ESI pos): m/z = 486 (M+H)⁺

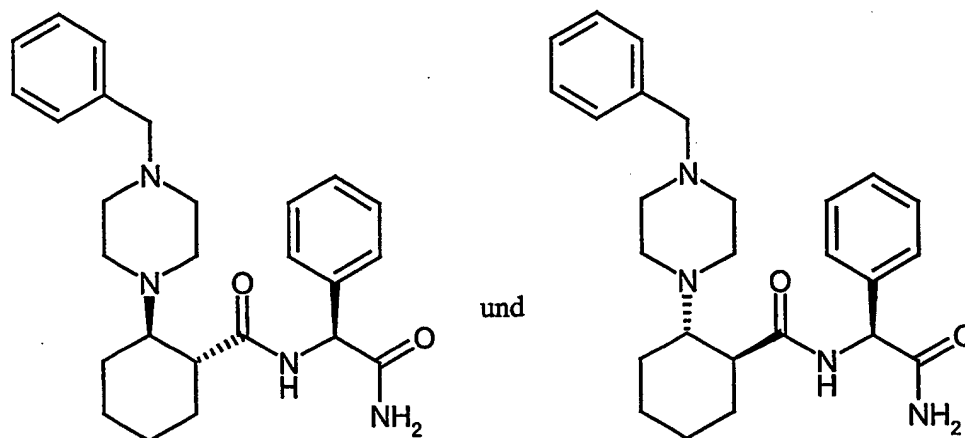
Beispiel 7

20 (1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid

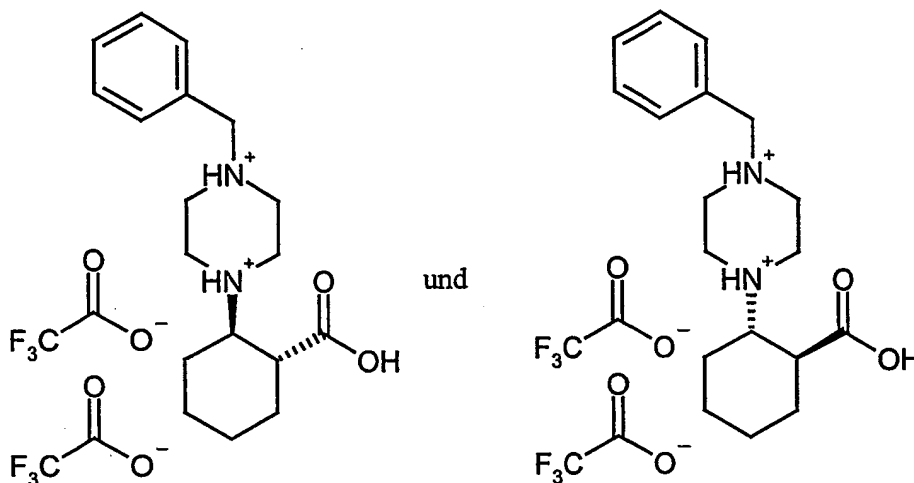
und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid

- 74 -

**Stufe 7a):**

5 1-Benzyl-4-[(1R*,2R*)-2-carboxycyclohexyl]piperazindium-Bis(trifluoracetat)



2,43 g (6,8 mmol) des tert.-Butylesters aus Beispiel 1 / Stufe 1c) werden in Dichlor-
 10 methan (20 ml) gelöst und bei RT Trifluoressigsäure (10 ml) hinzugefügt. Nach 2,5 h
 Rühren bei RT werden weitere 10 ml Trifluoressigsäure hinzugegeben und das
 Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Es wird am Rotationsverdampfer zur Trockne
 eingengt, der Rückstand zweimal mit Dichlormethan aufgenommen und wieder ein-
 15 geengt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 5,15 g des Rohproduktes, das ohne
 Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

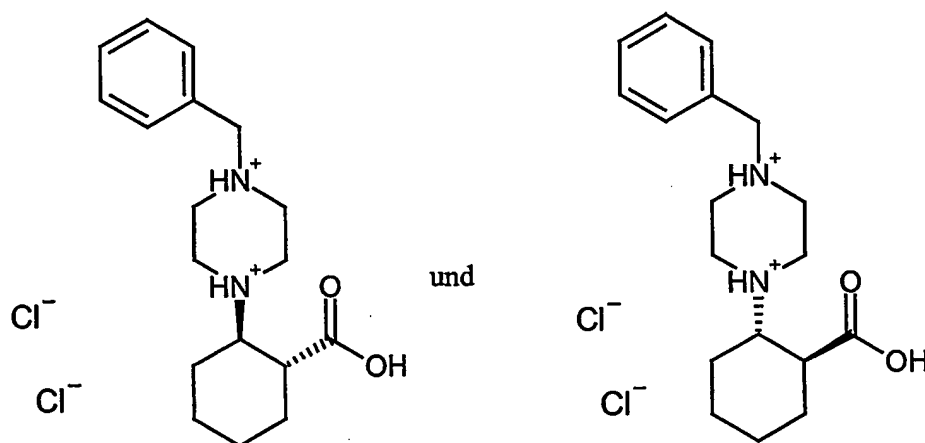
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,30

HPLC (Methode A): R_t = 3,26 min.

MS (ESI pos): m/z = 303 ($M+H$)⁺, 325 ($M+Na$)⁺

5 **Stufe 7b):**

1-Benzyl-4-[(1R*,2R*)-2-carboxycyclohexyl]piperazindium-dichlorid



- 10 20,0 g (55,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 / Stufe 1c) werden in Dichlormethan (200 ml) gelöst, mit 80 ml (320 mmol) einer 4 M HCl-Lösung in Dioxan versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden nochmals 80 ml (320 mmol) 4 M HCl-Lösung in Dioxan und Dichlormethan (135 ml) hinzugegeben und 24 h nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Diäthyl-
- 15 ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 21,4 g (100% d.Th.) eines farblosen Feststoffes.

HPLC (Methode A): R_t = 3,22 min.

MS (ESI pos): m/z = 303 ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.10-1.49 (m, 4H), 1.60 (br. d, 1H), 1.77 (br. d, 1H), 1.95 (br. t, 2H), 2.56 (br. t, 1H), 3.14 (br. s, 4H), 3.37 (br. d, 4H), 3.96 (br. s),
- 20 4.32 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H), 11.45 (br. s, 1H).

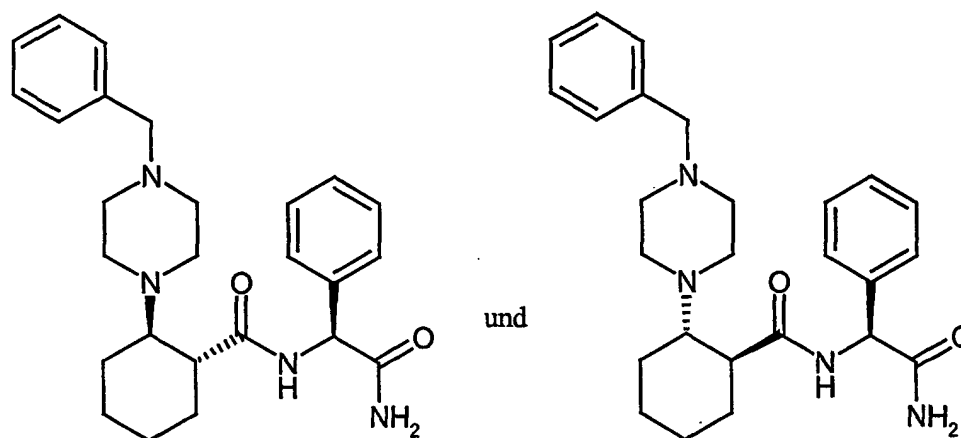
Stufe 7c):

Diastereomerengemisch aus

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid

5 und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid



10

Methode A:

149 mg (0,16 mmol bei 58 % Reinheit) der Carbonsäure aus Stufe 7a), 42 mg (0,31 mmol) HOBt und 62 mg (0,32 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (3 ml) vorgelegt und bei RT 52 mg (0,28 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid, 0,18 ml (1,68 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Tage gerührt und bleibt 2 Tage bei RT stehen. Es wird mit Dichlormethan und Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase noch fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt und in die beiden Diastereomere getrennt (siehe Stufe 7d).

15

20

Methode B:

21,5 g (57,3 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 7b), 8,51 g (63,0 mmol) HOBt und 12,6 g (65,9 mmol) EDC werden in DMF (270 ml) vorgelegt. Bei RT werden 34,8 g (344 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und das
5 Reaktionsgemisch 3 Tage lang bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (1,4 L) versetzt, mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 9 gestellt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 420 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Pufferlösung [CertiPUR pH 9 (Borsäure, Kaliumchlorid, Natriumhydroxid)] (je 102 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das
10 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel (850 g; 0,063-0,2 mm) mit Dichlormethan / Methanol 95:5 (5,7 L) sowie 9:1 (3,5 L) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 20,0 g (79 % d.Th.) des Diastereomergemisches.

HPLC (Methode A): $R_t = 3.54 \text{ min} + 3.63 \text{ min}$.

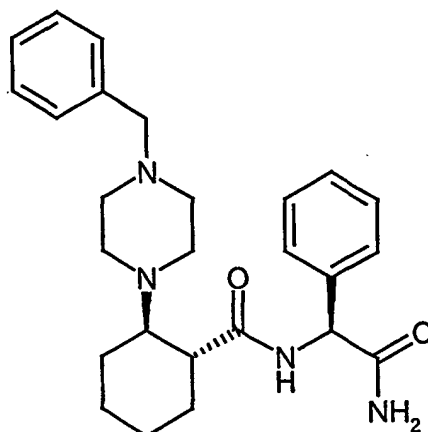
15 MS (ESI pos): $m/z = 435 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01\text{-}1.42$ (m, 8H), $1.64\text{-}1.85$ (br. m, 4H), $1.85\text{-}2.00$ (br. m, 3H), $2.10\text{-}2.61$ (m, 18H), $2.62\text{-}2.84$ (m, 5H), 3.34 (s, 2H), $3.39\text{+}3.46$ (jeweils d, 2H), 5.57 (dd, 2H), 5.64 (br. s, 2H), $6.54\text{+}6.64$ (jeweils br. s, 2H), $7.20\text{-}7.39$ (m, 16H), $7.40\text{-}7.48$ (m, 4H), 9.70 (d, 1H), 9.78 (d, 1H).

20

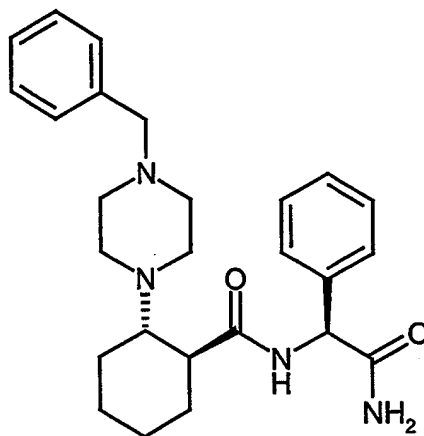
Stufe 7d) (Diastereomerentrennung):

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 7A)



und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 7B)



5

Das Rohprodukt (150 mg) aus Stufe 7c) wird mittels präparativer HPLC an Polyamin II (YMC Pack, 5 μ m, 250 x 20 mm, 30°C, Injektionsvolumen = 0,4 ml, Fluss = 25 ml/min) mit iso-Hexan/Ethanol 93:7 gereinigt und in die Diastereomeren getrennt.

10 Man erhält 21 mg (30 % d.Th.) Diastereomer 7A sowie 25 mg (35 % d.Th.) Diastereomer 7B.

Diastereomer 7A:

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,32

15 HPLC (Methode s. Trennverfahren mit 250 x 4,6 mm Säule, Fluss 1 ml/min, iso-Hexan / Ethanol 90:10): R_t = 6,98 min.

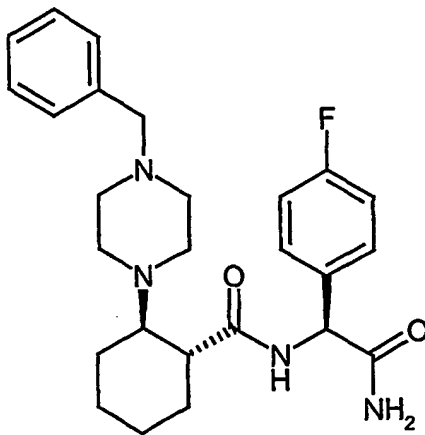
Diastereomer 7B:

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,32

20 HPLC (Methode s. Diastereomer 7A): R_t = 6,27 min.

Beispiel 8

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 8A)

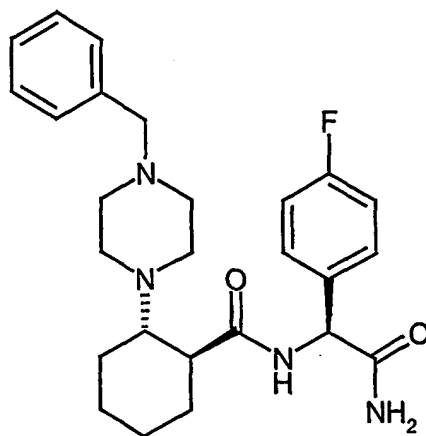


5

und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 8B)

10



15

Die Verbindung aus Beispiel 7 / Stufe 7a) wird analog zur Stufe 7b) mit 52 mg (0,28 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid anstelle von (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid umgesetzt und das Produkt nachfolgend analog zur Stufe

7c) mit iso-Hexan / Ethanol 90:10 in die Diastereomere getrennt. Es werden je 6 mg (8 % d.Th.) der beiden Diastereomere erhalten.

Diastereomerengemisch:

- 5 R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,32
 HPLC (Methode B): R_t = 3,54 + 3,62 min.
 MS (ESI pos): m/z = 453 ($M+H$)⁺, 475 ($M+Na$)⁺

Diastereomer 8A:

- 10 HPLC (Methode s. Diastereomer 7A): R_t = 6,92 min.

Diastereomer 8B:

HPLC (Methode s. Diastereomer 7A): R_t = 6,11 min.

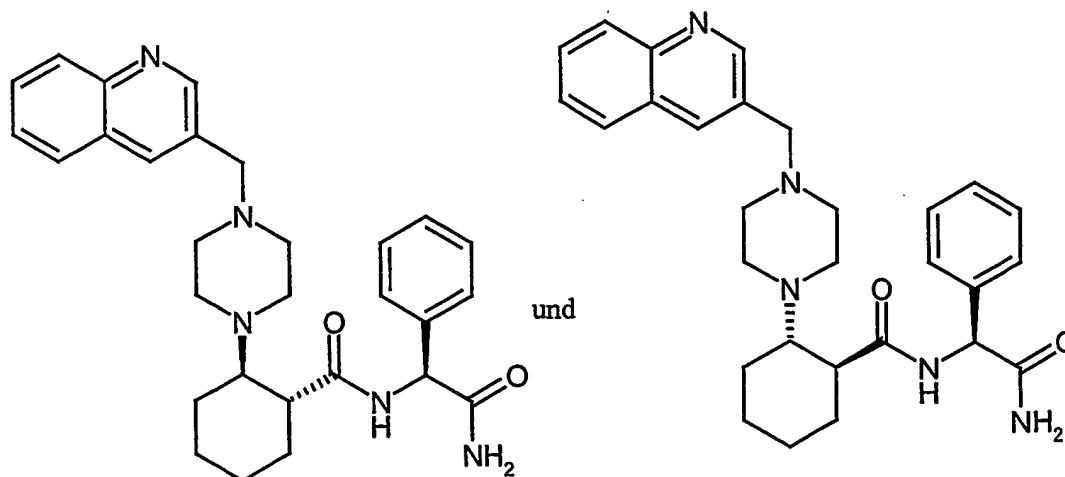
15 **Beispiel 9**

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

und

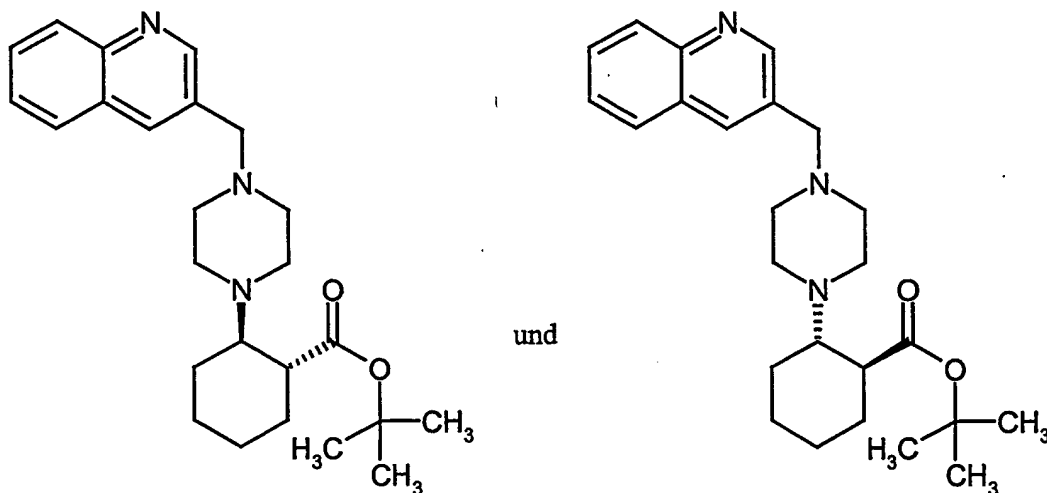
(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

20



Stufe 9a):

(1R*,2R*)-2-[4-(3-Chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-tert-butylester



5

Zu einer Lösung von 301 mg (1,12 mmol) Piperazin aus Beispiel 1 / Stufe 1d) und 176 mg (1,12 mmol) 3-Chinolincarboxaldehyd in Methanol (5 ml) und Essigsäure (0,5 ml) werden bei RT 712 mg (3,36 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, dann eingeeengt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit 0,1 N Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (450 mg) wird zweimal chromatographisch an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 183 mg (40 % d.Th.) Produkt.

15

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,50

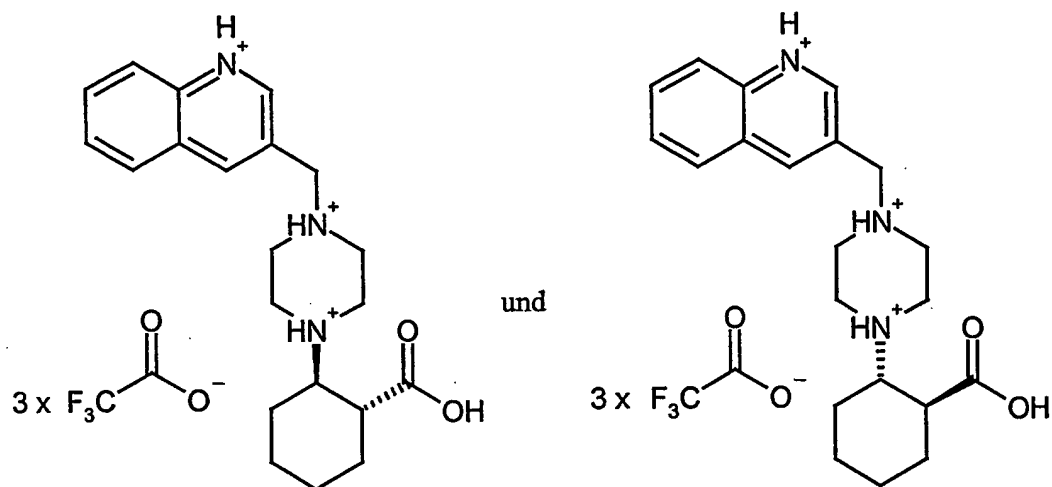
HPLC (Methode C): R_t = 3,32 min.

MS (ESI pos): m/z = 410 ($M+H$)⁺

20

Stufe 9b):

3-({4-[(1R*,2R*)-2-Carboxycyclohexyl]-1-piperazindiumyl}methyl)chinolinium-
Tris(trifluoracetat)



5

146 mg (0,36 mmol) des tert.-Butylesters aus Stufe 9a) werden in Dichlormethan (4 ml) gelöst, bei RT Trifluoressigsäure (2 ml) hinzugegeben und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und erneut zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird nochmals mit Dichlormethan (6 ml) und Trifluoressigsäure (3 ml) 3 h bei RT gerührt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 341 mg eines öligen Produkts, welches ohne weitere Auf-

10

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,05

15 HPLC (Methode A): R_t = 3,27 min.

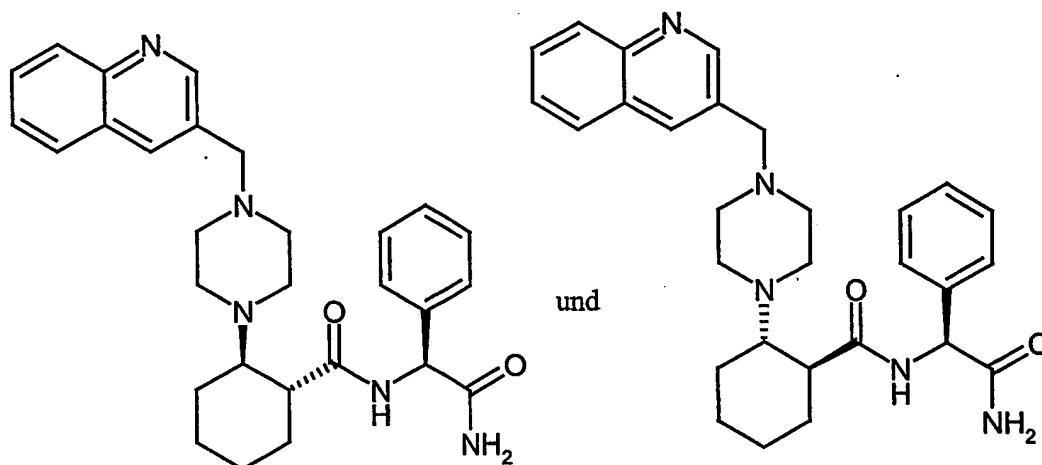
MS (ESI pos): m/z = 354 ($M+H$)⁺

Stufe 9c):

Diastereomergemisch aus

20 (1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid
und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



5

169 mg (0,18 mmol bei 74% Reinheit) des Produkts aus Stufe 9b), 27 mg (0,20 mmol) HOBt und 40 mg (0,21 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (2 ml) vorgelegt und 34 mg (0,18 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid, 0,12 ml (1,08 mmol) N-Methylmorpholin sowie eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser (10 ml) versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt (111 mg) wird zweimal chromatographisch an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel gereinigt. Man isoliert 39 mg (45 % d.Th.) des gewünschten Produkts als 1:1-Diastereomerengemisch.

15

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,24

HPLC (Methode A): R_t = 3,48 + 3,64 min.

MS (DCI / NH_3): m/z = 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

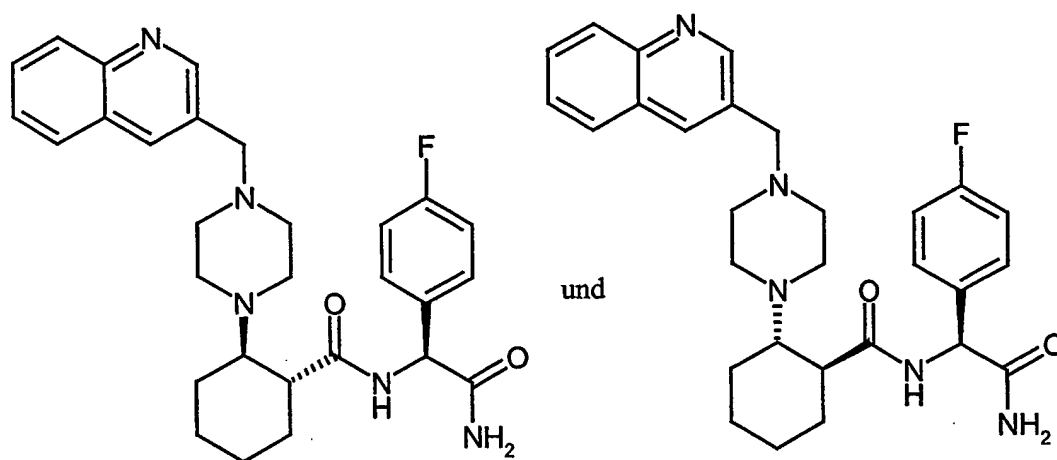
Beispiel 10

Diastereomerengemisch aus

(1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid

5 und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]-2-[4-(3-chinolinylmethyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



10

Beispiel 10 wird analog zu Beispiel 9 / Stufe 9c) unter Verwendung von 37 mg (0,18 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid anstelle von (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid hergestellt. Man erhält 35 mg (39 % d.Th.) des gewünschten Produkts als 1:1-Diastereomerengemisch.

15

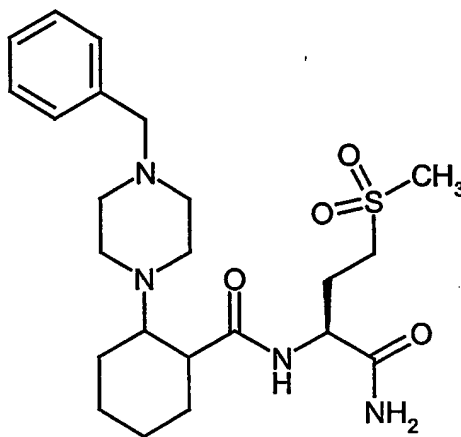
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,26

HPLC (Methode A): R_t = 3,58 + 3,73 min.

MS (ESI pos): m/z = 504 ($M+H$)⁺

Beispiel 11

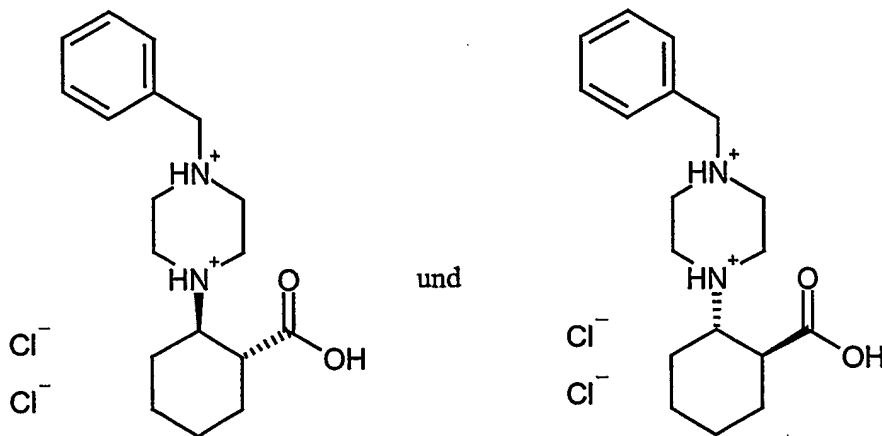
trans-N-[(1S)-1-(Aminocarbonyl)-3-(methylsulfonyl)propyl]-2-(4-benzyl-1-piperaziny)cyclohexancarbonsäureamid



5

Stufe 11a):

1-Benzyl-4-[(1R*,2R*)-2-carboxycyclohexyl]piperazindium-dichlorid



10

1,00 g (2,80 mmol) des tert.-Butylesters aus Beispiel 1 / Stufe 1c) werden in Dioxan (5 ml) gelöst. Bei Raumtemperatur werden 2,8 ml (11,2 mmol) einer 4 M Lösung von HCl-Gas in Dioxan hinzugefügt und dann über Nacht gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Er wird in Dichlormethan (5 ml) suspendiert, bei Raumtemperatur erneut zunächst mit

15

2,8 ml (11,2 mmol) einer 4 M Lösung von HCl-Gas in Dichlormethan über Nacht gerührt, dann mit weiteren 1 ml (4 mmol) 4 M HCl in Dichlormethan wiederum über Nacht. Der kristalline Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 859 mg (74% d.Th.) des gewünschten Produktes.

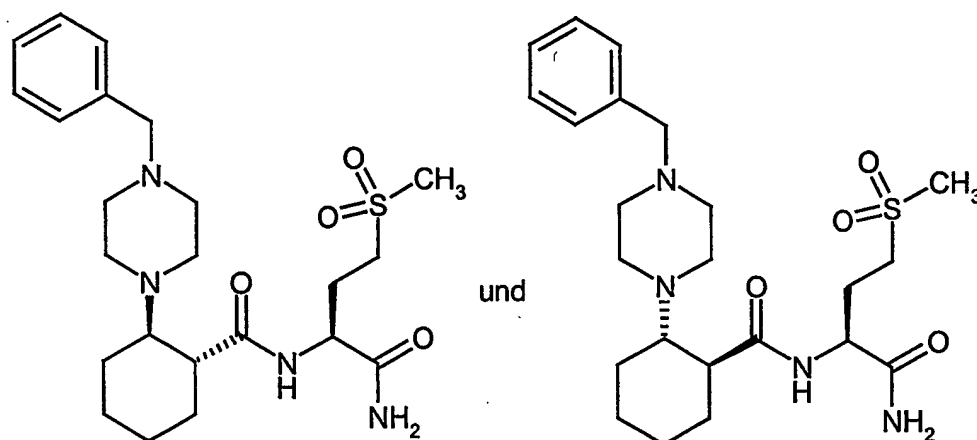
5 R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,31

HPLC (Methode A): R_t = 3,15 min.

MS (ESI pos.): m/z = 303 ($M+H$)⁺

Stufe 11b):

10 trans-N-[(1S)-1-(Aminocarbonyl)-3-(methylsulfonyl)propyl]-2-(4-benzyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäureamid



15 Analog der Vorschrift des Beispiels 1 / Stufe 1g) werden 855 mg (2,28 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 11a), 494 mg (2,28 mmol) *S,S*-Dioxo-L-Methioninamid-Hydrochlorid, 339 mg (2,51 mmol) HOBt, 503 mg (2,62 mmol) EDC, 1,5 ml (13,7 mmol) *N*-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP in DMF (10 ml) bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Nach dem Ausschütteln mit Wasser und Dichlormethan, Extraktionen der wässrigen Phase mit Dichlormethan und Trocknung der vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das isolierte Rohprodukt

20 (1,18 g) chromatographisch an Kieselgel mit Methanol / Dichlormethan 1:10 als Laufmittel gereinigt. Man erhält 752 mg (71% d.Th.) kristallines Produkt.

R_f (Methanol / Dichlormethan) = 0,16

HPLC (Methode A): $R_t = 3,14$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 465$ ($M+H$)⁺

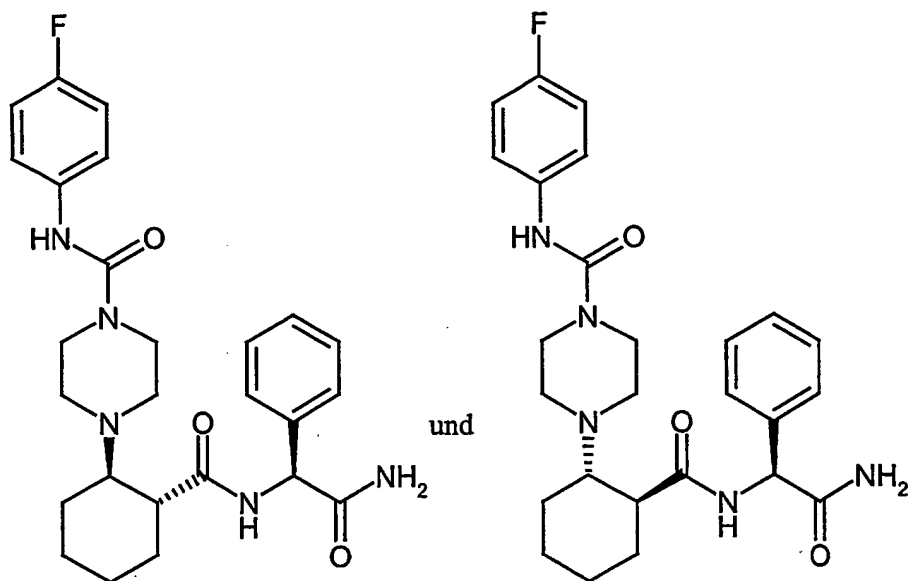
Beispiel 12

5 4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-N-(4-fluorphenyl)-1-piperazincarbonsäureamid

und

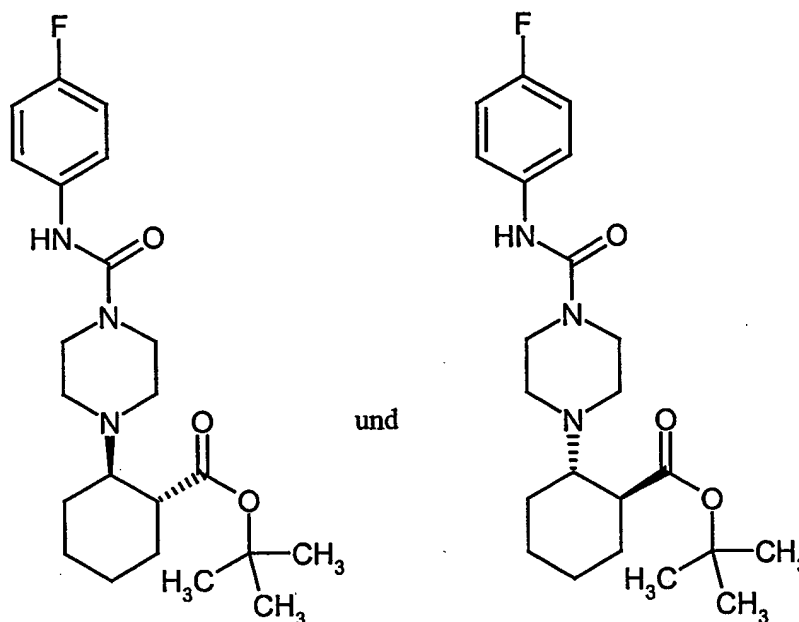
4-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-N-(4-fluorphenyl)-1-piperazincarbonsäureamid

10



Stufe 12a):

(1R*,2R*)-2-(4-[[[4-Fluorphenyl]amino]carbonyl]-1-piperazinyl)cyclohexan-carbonsäure-tert-butylester



5

99 mg (0,37 mmol) des Piperazins aus Beispiel 1 / Stufe 1d) und 51 mg (0,37 mmol) 4-Fluorphenylisocyanat werden in Toluol (3 ml) vorgelegt und 3 h bei 60°C gerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand (213 mg) zweimal an

10 Kieselgel zunächst mit Methanol/Dichlormethan 1:20, dann mit Methanol/Dichlormethan 1:10 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 160 mg (81 % d.Th.) des Produkts mit 76% HPLC-Reinheit, das ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

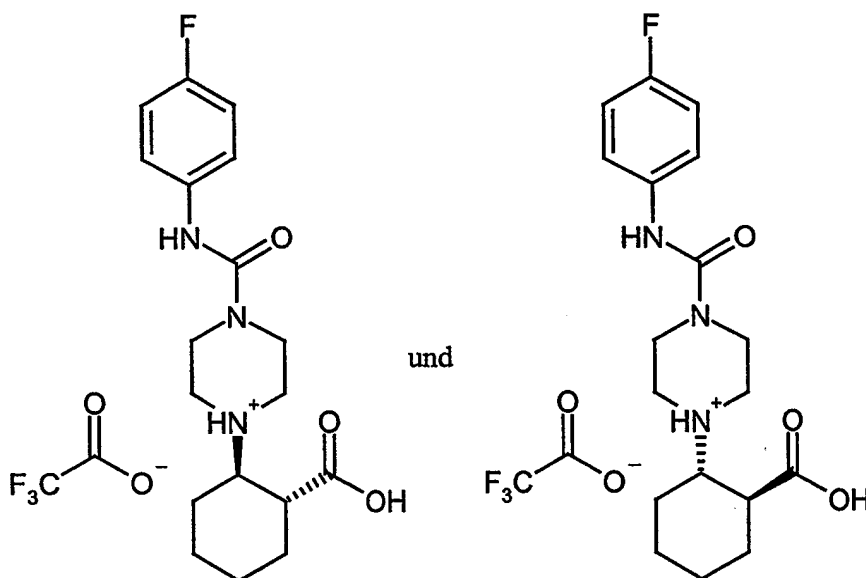
R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,71

15 HPLC (Methode A): R_t = 4,33 min.

MS (ESI pos): m/z = 406 ($M+H$)⁺, 428 ($M+Na$)⁺

Stufe 12b):

1-[(1R*,2R*)-2-Carboxycyclohexyl]-4-{{[(4-fluorphenyl)amino]carbonyl}piperazin-1-ium-Trifluoracetat



5

150 mg (0,37 mmol) des tert.-Butylesters aus Stufe 12a) werden in Dichlormethan (4 ml) vorgelegt, Trifluoressigsäure (2 ml) bei RT hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 6 h bei RT gerührt. Es wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, erneut eingengt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 216 mg (89 % d.Th.) Rohprodukt mit einer HPLC-Reinheit von 71 %, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

10

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,12

HPLC (Methode A): R_t = 3,65 min.

15 MS (ESI pos): m/z = 350 ($M+H$)⁺

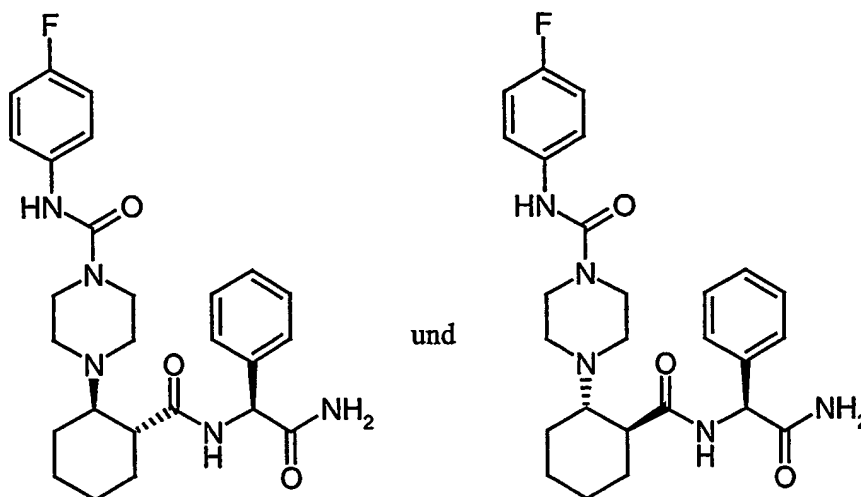
Stufe 12c):

Diastereomerengemisch aus

4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-N-(4-fluorphenyl)-1-piperazincarbonsäureamid
und

20

4-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-N-(4-fluorophenyl)-1-piperazincarbonsäureamid



5

86 mg (0,19 mmol) der Carbonsäure aus Stufe 12b), 28 mg (0,20 mmol) HOBt und 41 mg (0,21 mmol) EDC werden in wasserfreiem DMF (2 ml) vorgelegt, 35 mg (0,19 mmol) (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid, 0,12 ml (1,11 mmol) N-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser und Dichlormethan ausgeschüttelt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand (122 mg) wird an Kieselgel mit Methanol/Dichlormethan als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält 60 mg (67 % d.Th.) des gewünschten Produkts als Diastereomerengemisch.

15

R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,35

HPLC (Methode A): R_t = 3,76 + 3,91 min.

MS (ESI pos): m/z = 482 ($M+H$)⁺

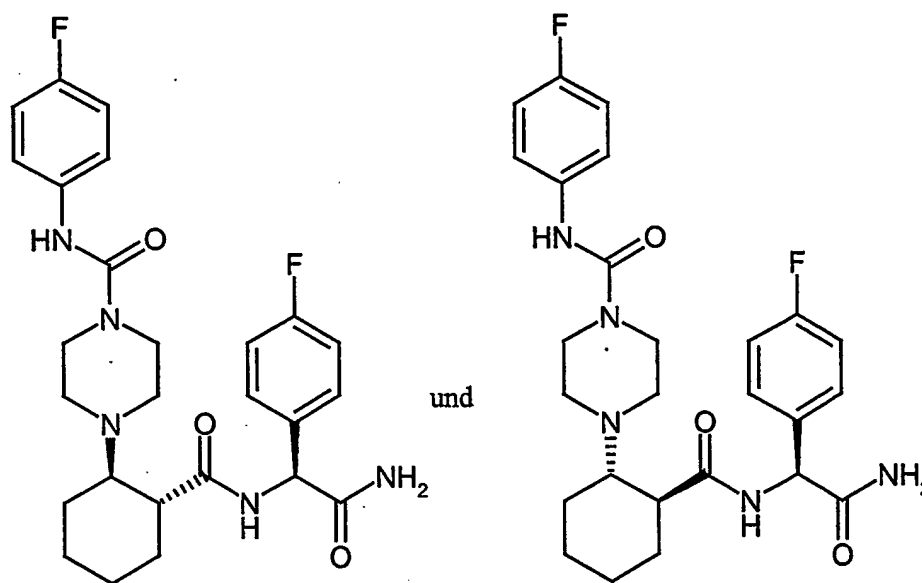
Beispiel 13

Diastereomerengemisch aus

4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-N-(4-fluorphenyl)-1-piperazincarbonsäureamid

5 und

4-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-1-(4-fluorphenyl)-2-oxoethyl]amino}carbonyl)-cyclohexyl]-N-(4-fluorphenyl)-1-piperazincarbonsäureamid



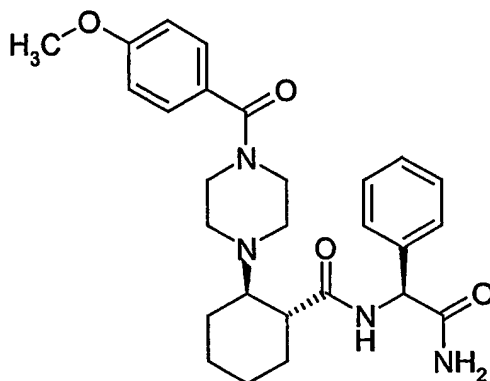
10

Beispiel 13 wird analog zu Beispiel 12 / Stufe 12 c) durch Umsetzung der Carbonsäure aus Stufe 12b) mit 38 mg (0,19 mmol) (S)-4-Fluorphenylglycinamid-Hydrochlorid anstelle von (S)-Phenylglycinamid-Hydrochlorid hergestellt. Man erhält 57 mg (62 % d.Th.) des gewünschten Produkts als Diastereomerengemisch.

15 R_f (Methanol / Dichlormethan 1:10) = 0,38HPLC (Methode A): R_t = 3,84 + 3,98 min.MS (ESI pos): m/z = 500 (M+H)⁺

Beispiel 14

(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Methoxybenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Stufe 14a):

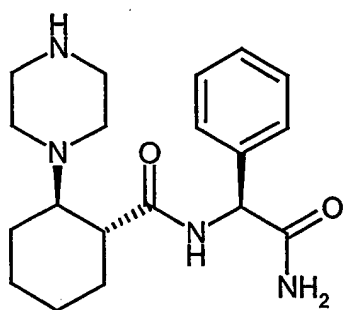
Diastereomergemisch aus

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäureamid

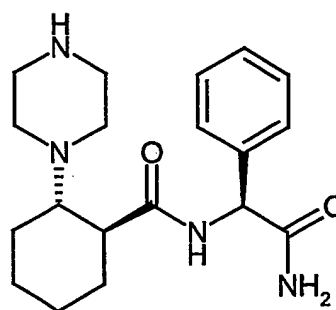
10

und

(1*S*,2*S*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäureamid



und



15

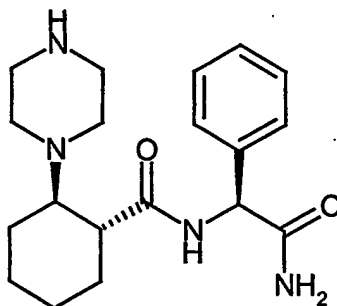
38,8 g (89,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 / Stufe 7c) werden in Ethanol (860 ml) gelöst und 7,8 g 10%-iges Palladium auf Aktivkohle unter Argon hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei RT unter ständigem Rühren bei Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat zur Trockne einge-

20

engt. Man erhält 30,8 g (100 % d.Th.) des 1:1 Diastereomerengemisches in 92%-iger Reinheit nach HPLC.

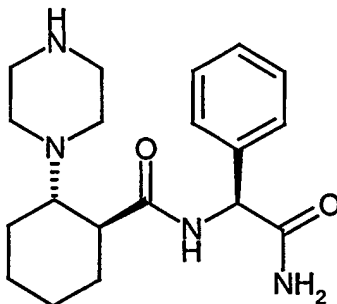
Stufe 14b) (Diastereomerentrennung):

- 5 (1R,2R)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 14b-A)



- 10 und

(1S,2S)-N-[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-(1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäureamid (Diastereomer 14b-B)



- 15

Das rohe Diastereomerengemisch (21.5 g) aus Stufe 14a) wird mittels präparativer HPLC (X-Terra RP 18-Phase, 7 µm, 19 x 300 mm, RT, Injektionsvolumen = 0,375 ml, Fluss = 25 ml/min, 0,2%-ige wässrige Trifluoressigsäure / Acetonitril 8:2) gereinigt und in die Diastereomeren getrennt. Die beiden Fraktionen werden jeweils
20 in Dichlormethan aufgenommen, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und mit konz. wäßriger Ammoniak-Lösung auf pH 10-11 gestellt. Die

Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Solvens im Vakuum werden 7,1 g (32 % d.Th.) Diastereomer 14b-A und 7.6 g (34 % d.Th.) Diastereomer 14b-B erhalten.

5

Diastereomer 14b-A:HPLC (Methode A): $R_t = 3.10$ min.MS (ESI pos): $m/z = 345$ (M+H)⁺

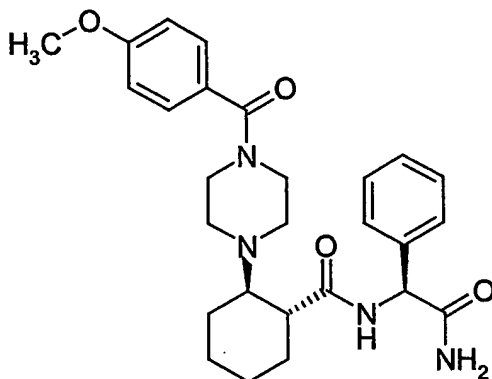
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04-1.35$ (m, 4H), 1.66-1.86 (br. m, 2H), 1.87-1.99 (br. m, 1H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.36-2.63 (m, 6H), 2.70-2.93 (m, 6H), 5.57 (d, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 6.37 (br. s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 2H), 9.73 (d, 1H).

Diastereomer 14b-B:15 HPLC (Methode A): $R_t = 3.31$ min.MS (ESI pos): $m/z = 345$ (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01-1.24$ (m, 3H), 1.24-1.43 (m, 1H), 1.65-1.86 (br. m, 2H), 1.86-2.00 (br. m, 1H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.35-2.53 (m, 2H), 2.56-2.78 (m, 6H), 2.78-2.92 (m, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.10 (br. s, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 7.37-7.47 (m, 2H), 9.66 (d, 1H).

Stufe 14c):

(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Methoxybenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Zu einer Lösung aus 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (5 ml) werden 21,6 mg (0,16 mmol) HOBt und 29,2 mg (0,15 mmol) EDC gegeben. Nach 5 min Rühren bei RT werden 26,5 mg (0,17 mmol) 4-Methoxybenzoesäure, 0,06 ml (0,58 mmol) 4-Methylmorpholin und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin hinzugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mittels präparativer RP-HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μ m, 250 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 56 mg (80,6 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

15

HPLC (Methode A): $R_t = 3,71$ min.

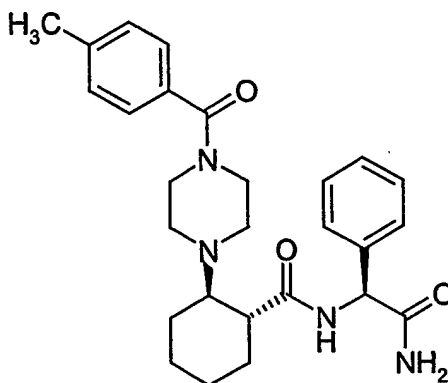
MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.10$ -1.45 (m, 4H), 1.55-2.50 (m, 7H), 2.60-2.80 (m, 3H), 3.20-3.60 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.47 (d, 1H), 5.89 (br. s, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 6.90-7.13 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 7H), 8.68 (d, 1H).

20

Beispiel 15

(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Methylbenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 14 werden 100 mg (0,29 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (4 ml) mit 43,2 mg (0,32 mmol) HOBt, 58,44 mg (0,30 mmol) EDC, 47,4 mg (0,35 mmol) 4-Methylbenzoesäure, 0,13 ml (1,16 mmol) 4-Methylmorpholin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Nach

10 Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 96 mg (71,5 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

HPLC (Methode A): $R_t = 3,84$ min.

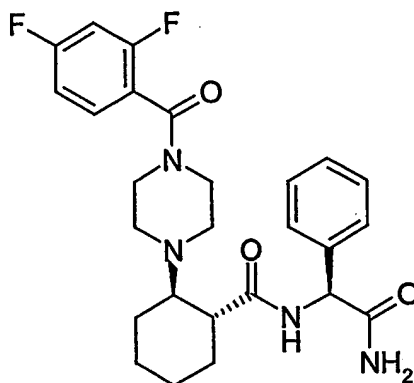
MS (ESI pos): $m/z = 436$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.10$ -1.35 (m, 4H), 1.63-2.20 (m, 4H), 2.23-2.50 (m, 6H), 2.62-2.80 (m, 3H), 3.10-3.30 (br. m, 2H), 3.40-3.60 (br. m, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 7.19-7,28 (m, 4H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.63 (br. d, 1H).

15

Beispiel 16

(1*R*,2*R*)-2-[4-(2,4-Difluorbenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 14 werden 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (2 ml) mit 21,6 mg (0,16 mmol) HOBt, 29,2 mg (0,15 mmol) EDC, 27,5 mg (0,17 mmol) 2,4-Difluorbenzoesäure, 0,06 ml (0,58 mmol) 4-Methylmorpholin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Nach Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 57 mg (81,3 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

10

HPLC (Methode A): $R_t = 3,79$ min.

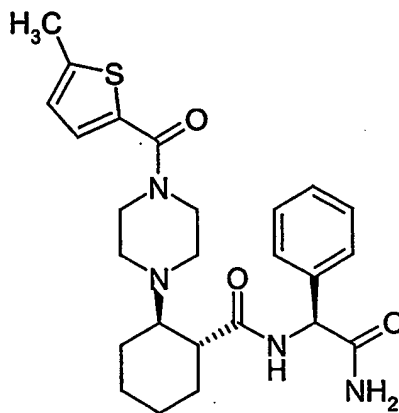
MS (ESI pos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.05$ -1.40 (m, 4H), 1.58-2.10 (m, 4H), 2.15-2.51 (m, 3H), 2.58-2.83 (m, 3H), 3.05-3.18 (br. m, 2H), 3.49-3.61 (br. m, 2H), 5.38 (d, 1H), 5.88 (br. s, 1H), 6.53 (br. s, 1H), 6.93-7.11 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 6H), 8.62 (br. d, 1H).

15

Beispiel 17

(1*R*,2*R*)-2-{4-[(5-Methyl-2-thienyl)carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-
N-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 14 werden 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (2 ml) mit 21,6 mg (0,16 mmol) HOBt, 29,2 mg (0,15 mmol) EDC, 24,8 mg (0,17 mmol) 5-Methylthiophen-2-carbonsäure, 0,06 ml (0,58 mmol) 4-Methylmorpholin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Nach Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 58,8 mg (86,4% d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

10

HPLC (Methode A): $R_t = 3,79$ min.

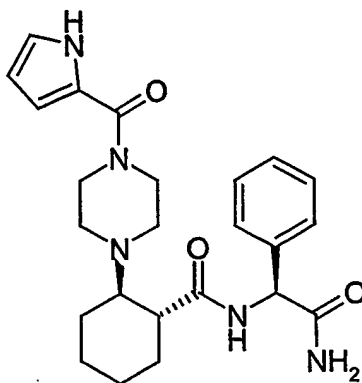
MS (ESI pos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.05$ -1.40 (m, 4H), 1.55-2.10 (m, 4H), 2.20-2.52 (m, 6H), 2.51-2.81 (m, 3H), 3.45-3.63 (br. m, 4H), 5.38 (d, 1H), 5.89 (br. s, 1H), 6.57 (br. s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H), 8.64 (br. d, 1H).

15

Beispiel 18

(1*R*,2*R*)-2-{4-[2-Pyrrolyl]carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 14 werden 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (2 ml) mit 21,6 mg (0,16 mmol) HOBt, 29,2 mg (0,15 mmol) EDC, 19,4 mg (0,17 mmol) Pyrrol-2-carbonsäure, 0,06 ml (0,58 mmol) 4-Methylmorpholin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Nach

10 Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 42,7 mg (67,2 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

HPLC (Methode A): $R_t = 3,36$ min.

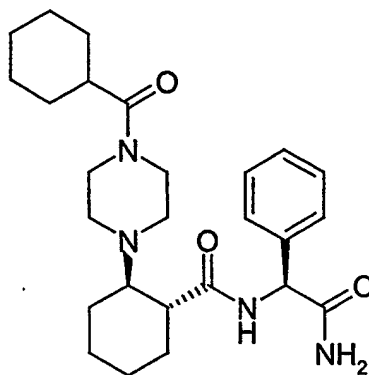
MS (ESI pos): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.06$ -1.35 (m, 4H), 1.62-2.46 (m, 7H), 2.62-2.81 (m, 3H), 3.53-3.69 (m, 4H), 5.38 (d, 1H), 5.90 (br. s, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.23-7.48 (m, 5H), 8.68 (br. d, 1H), 9.82 (br. s, 1H).

15

Beispiel 19

(1*R*,2*R*)-2-{4-[Cyclohexylcarbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung von Beispiel 14 werden 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in DMF (2 ml) mit 21,6 mg (0,16 mmol) HOBt, 29,2 mg (0,15 mmol) EDC, 22,3 mg (0,17 mmol) Cyclohexancarbonsäure, 0,06 ml (0,58 mmol) 4-Methylmorpholin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Nach Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 50,4 mg (76,4 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

10

HPLC (Methode A): $R_t = 3,73$ min.

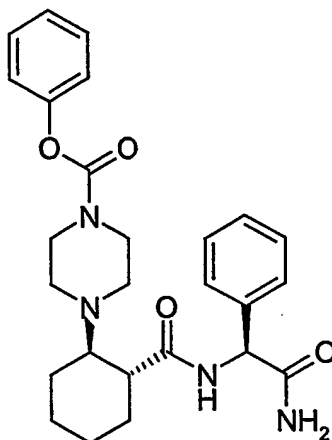
MS (ESI pos): $m/z = 455$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.06-1.42$ (m, 9H), 1.55-2.20 (m, 9H), 2.25-2.42 (m, 3H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 3H), 3.26-3.45 (m, 4H), 5.35 (d, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 7.25-7.47 (m, 5H), 8.72 (br. d, 1H).

15

Beispiel 20

(1*R*,2*R*)-2-[4-(Carboxyphenyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Zu einer Lösung aus 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in Methylenchlorid (1,5 ml) werden 0,06 ml (0,44 mmol) Triethylamin gegeben und die Mischung gekühlt (Eiskühlung). Anschließend wird eine Lösung aus 0,027 ml (0,22 mmol) Chlorameisensäurephenylester in Methylenchlorid (0,5 ml) hinzugegeben und unter Erwärmung auf RT 2 h lang gerührt. Nach zweimaligem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit je 10 ml Wasser wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach Aufnahme des Rückstandes in DMSO (5 ml) wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer RP-HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μ m, 250 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 45,3 mg (67,2 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

15

HPLC (Methode A): $R_t = 3,88$ min.

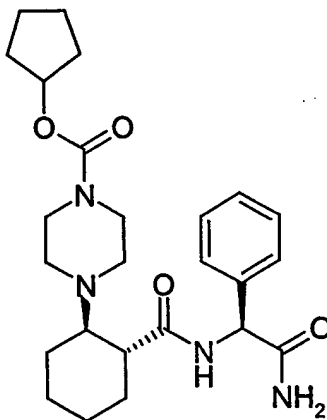
MS (ESI pos): $m/z = 465$ ($M+H$)⁺

20

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.12-1.35$ (m, 4H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 2H), 5.38 (d, 1H), 5.99 (br. s, 1H), 6.57 (br. s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.29-7.47 (m, 7H), 8.69 (d, 1H).

Beispiel 21

(1*R*,2*R*)-2-[4-(Carboxycyclopentyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

Analog der Vorschrift zur Herstellung der Verbindung aus Beispiel 20 werden 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A mit 0,06 ml (0,44 mmol) Triethylamin und 0,031 ml (0,22 mmol) Cyclopentylchlorocarbonat umgesetzt. Nach Trennung des Reaktionsgemisches und Konzentration im Vakuum erhält man 39,7 mg (59,9 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

10

HPLC (Methode A): $R_t = 3,93$ min.

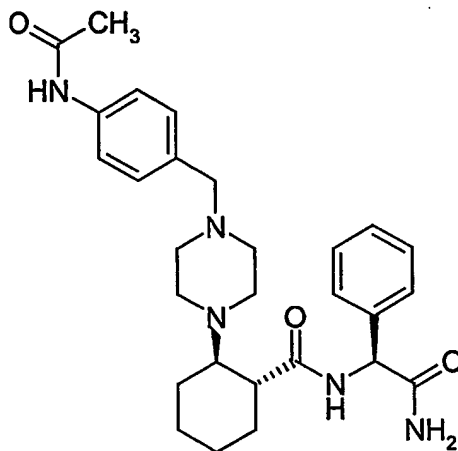
MS (ESI pos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.09$ -1.34 (m, 4H), 1.52-1.89 (m, 11H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 3H), 2.48-2.61 (m, 3H), 3.19-3.31 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 6.54 (br. s, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.70 (d, 1H).

15

Beispiel 22

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-{4-[4-(acetylamino)benzyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureamid



5

Zu einer Lösung aus 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A und 47,3 mg (0,29 mmol) 4-Acetamidobenzaldehyd in 1,2-Dichlorethan (5 ml) werden 46,2 mg (0,22 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid hinzugegeben, 0,02 ml (0,29 mmol) Essigsäure hinzuge tropft und 2 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von wässriger Ammoniaklösung (10 ml) wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Aufnahme des Rückstandes in DMSO (5 ml) wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer RP-HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μ m, 250 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 32 mg (43,5% d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

15

HPLC (Methode A): $R_t = 3,31$ min.

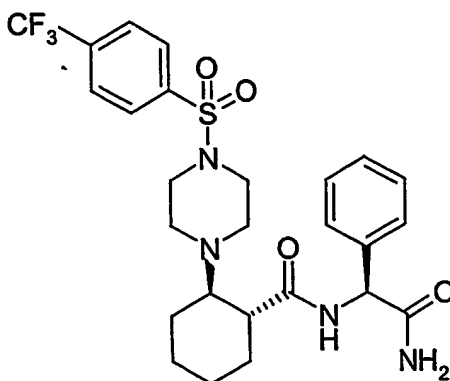
MS (ESI pos): $m/z = 492$ ($M+H$)⁺

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.98-1.42$ (m, 4H), 1.53-1.88 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.10-2.35 (m, 6H), 2.38-2.77 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 2H), 5.40 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.85 (s, 1H).

Beispiel 23

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-{4-[(4-trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureamid



5

Zu einer Lösung aus 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in Methylenchlorid (8 ml) werden 0,04 ml (0,29 mmol) Triethylamin gegeben und die Mischung gekühlt (Eiskühlung). Anschließend wird eine Lösung aus 54,4 mg (0,22 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid in Methylenchlorid (2 ml) hinzugegeben und unter Erwärmung auf RT 3 h lang gerührt. Nach Zugabe von Wasser (15 ml) und Methylenchlorid (5 ml) und zweimaligem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit je 10 ml Wasser wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Aufnahme des Rückstandes in DMSO (5 ml) wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer RP-HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 µm, 250 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 63,7 mg (79,4 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.

15

HPLC (Methode A): $R_t = 4,19$ min.

20

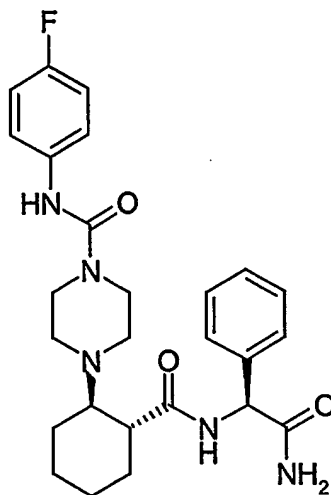
MS (ESI pos): $m/z = 553$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.05$ -1.32 (m, 4H), 1.58-2.02 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.85-3.07 (m, 4H), 5.23 (d, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 6.90-7.24 (m, 5H), 7.88-7.98 (m, 4H), 8.26 (d, 1H).

25

Beispiel 24

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-{4-[(4-fluorphenyl)amino-carbonyl]-1-piperazinyl}-cyclohexancarbonsäureamid



5

- Zu einer Lösung aus 50 mg (0,15 mmol) des Diastereomers 14b-A in Methylenchlorid (1,5 ml) werden 0,06 ml (0,44 mmol) Triethylamin und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin gegeben und die Mischung gekühlt (Eiskühlung). Anschließend wird eine Lösung aus 0,02 ml (0,22 mmol) 4-Fluorbenzylisocyanat in Methylenchlorid (0,5 ml) hinzugegeben und unter Erwärmung auf RT 8 h lang gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 ml) und Methylenchlorid (10 ml) und zweimaligem Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit je 10 ml Wasser wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet.
- Nach Aufnahme des Rückstandes in DMSO (5 ml) wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer RP-HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μm , 250 x 30 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 210 nm) aufgetrennt. Man erhält nach Konzentration im Vakuum 19,9 mg (27,6 % d.Th.) des Produkts als farblosen Feststoff.
- HPLC (Methode A): $R_t = 3,69$ min.
- MS (ESI pos): $m/z = 482$ ($M+H$)⁺

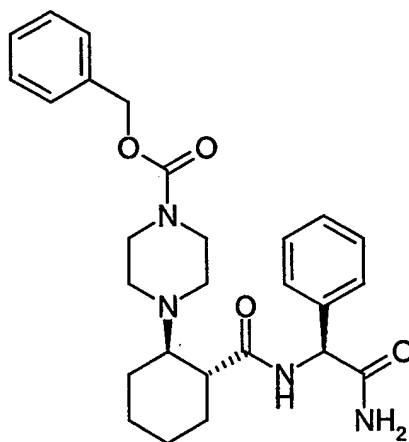
20

- 106 -

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ = 1.02-1.35 (m, 4H), 1.59-2.23 (m, 4H), 2.24-2.47 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 3H), 3.22-3.40 (m, 4H), 5.36 (d, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 6.55 (br. s, 1H), 6.95-7.18 (m, 3H), 7.23-7.48 (m, 7H), 8.73 (d, 1H).

5 Beispiel 25

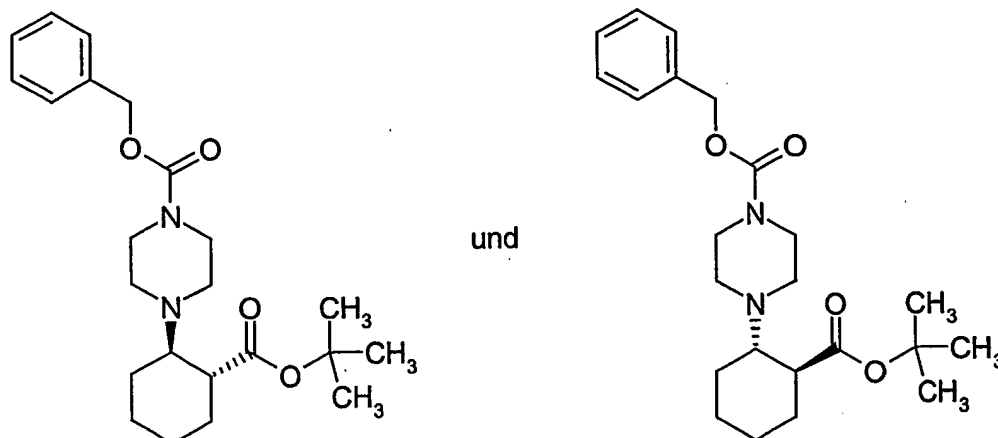
4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester



10

Stufe 25a):

4-[(1R*,2R*)-2-(tert.-Butoxycarbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester



15

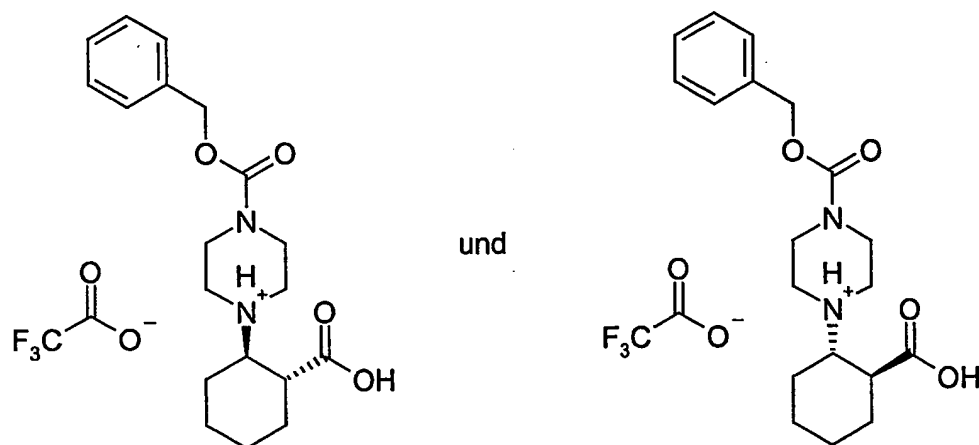
Das Produkt wird analog der Verbindung aus Beispiel 1 / Stufe 1e) hergestellt, indem die Verbindung der Stufe 1d) unter Verwendung von N,N-Diisopropylethylamin als Base mit Benzyloxycarbonylchlorid anstelle von Benzoylchlorid umgesetzt wird. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 71 % d.Th.

5 HPLC (Methode A): $R_t = 4,44$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 403$ (M+H)⁺.

Stufe 25b):

10 1-[(Benzyloxy)carbonyl]-4-[(1R*,2R*)-2-carboxycyclohexyl]piperazin-4-ium-
Trifluoracetat



15 Die Verbindung aus Stufe 25a) wird analog zu Beispiel 1 / Stufe 1f) mit Trifluor-
essigsäure in Dichlormethan umgesetzt. Das Rohprodukt wird zweimal in Essig-
säureethylester aufgenommen und wieder zur Trockne eingeengt. Man erhält das
Produkt in 100 % Rohausbeute. Es wird ohne weitere Aufreinigung weiter umge-
setzt.

HPLC (Methode A): $R_t = 3,80$ min.

20 MS (ESI pos): $m/z = 347$ (M+H)⁺.

Stufe 25c):

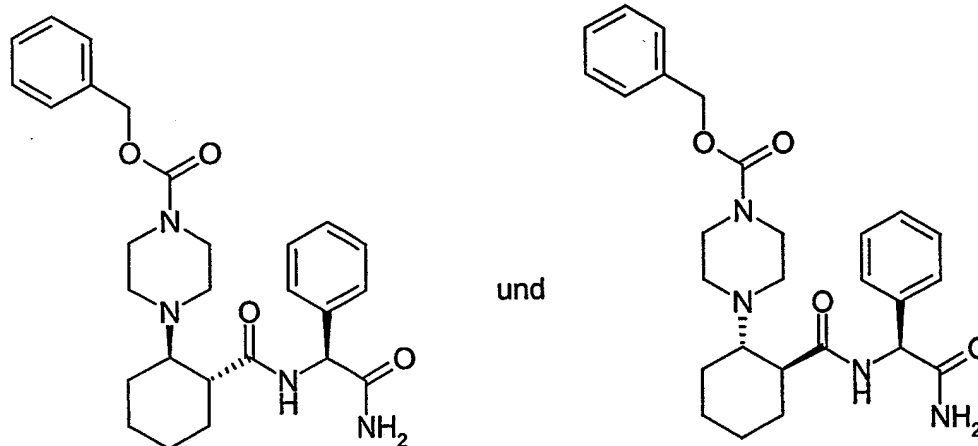
Diastereomerengemisch aus

4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester

5

und

4-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester

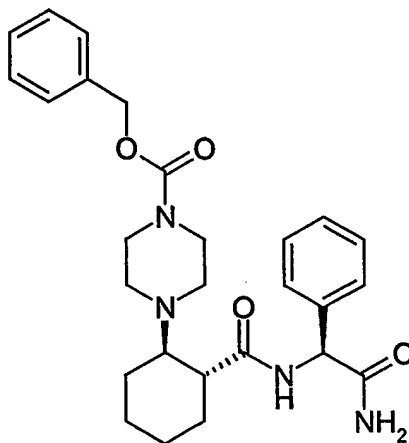


10

Die Verbindung aus Stufe 25b) wird analog zu Beispiel 1 / Stufe 1g) umgesetzt. Man erhält das Diastereomerengemisch in 49 % Rohausbeute. Es wird direkt mittels präparativer HPLC in die beiden Diastereomeren getrennt.

Stufe 25d) (Diastereomerentrennung):

4-[(1R,2R)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester (Diastereomer 25A)

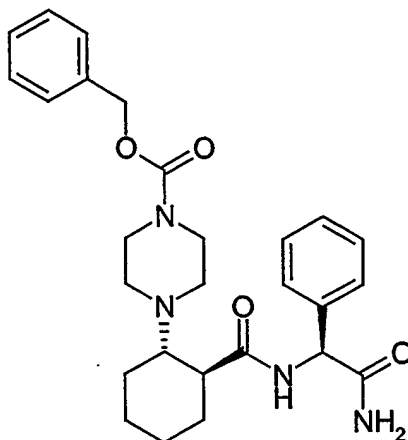


5

und

4-[(1S,2S)-2-({[(1S)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amino}carbonyl)cyclohexyl]-1-piperazincarbonsäurebenzylester (Diastereomer 25B)

10



15

Das Diastereomerengemisch aus Stufe 25c) (1,0 g) wird mittels präparativer HPLC (Waters Symmetry RP 18-Phase, 7 μ m, 19 x 300 mm, RT, Injektionsvolumen = 0,5 ml, Fluss = 25 ml/min) mit wäßriger 0,2%-iger Trifluoressigsäure (A) / Acetonitril (B) mit dem Gradienten 0 min 80% A / 20% B \rightarrow 6 min 35% A / 65% B \rightarrow

6.1 min 80 % A / 20 % B → 11 min 80 % A / 20 % B gereinigt und in die Diastereomeren getrennt. Die beiden Fraktionen werden jeweils in Dichlormethan aufgenommen, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, 5 filtriert und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 370 mg Diastereomer 25A und 330 mg Diastereomer 25B.

Diastereomer 25A:

HPLC (Methode A): $R_t = 3,94$ min.

10 MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01-1.41$ (br. m, 4H), 1.64-1.94 (br. m, 3H), 2.16-2.49 (br. m, 4H), 2.53-2.80 (br. m, 3H), 3.43 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 5.40 (br. s, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.84 (br. s, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H), 9.36 (d, 1H).

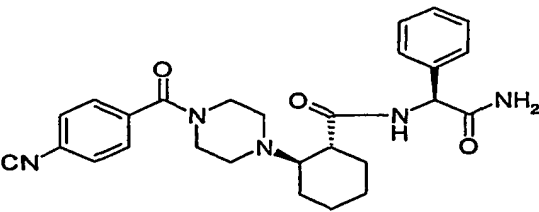
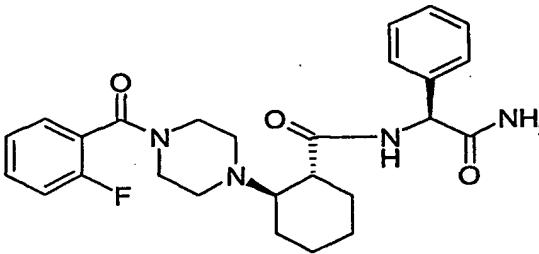
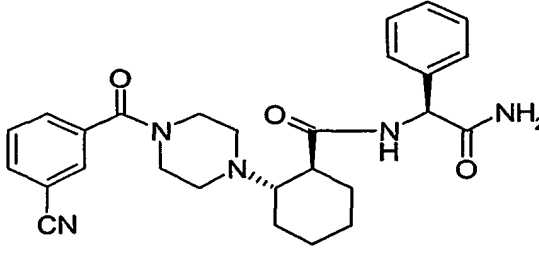
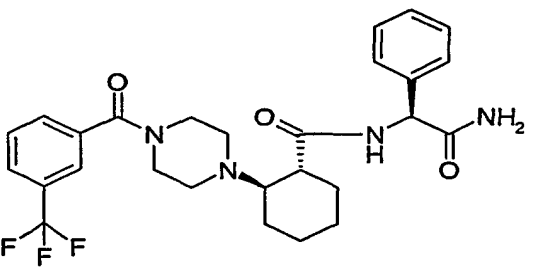
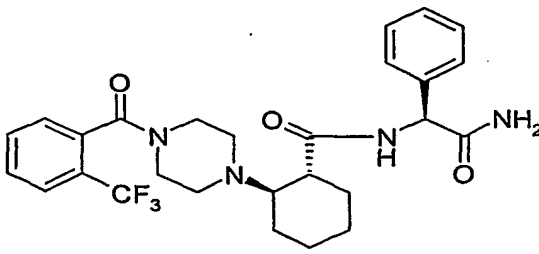
15 Diastereomer 25B:

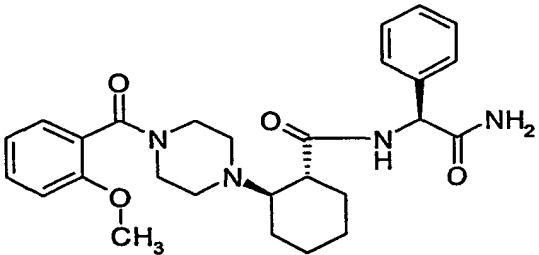
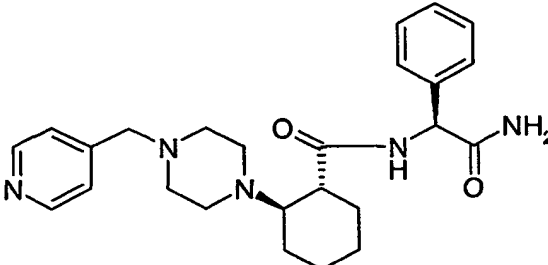
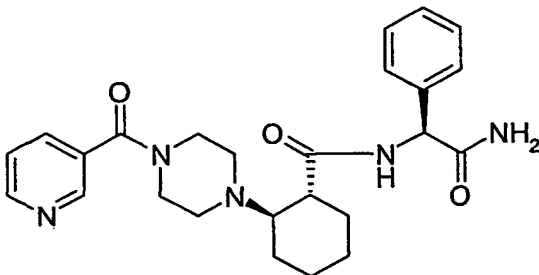
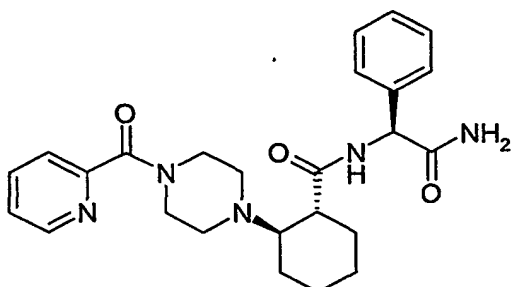
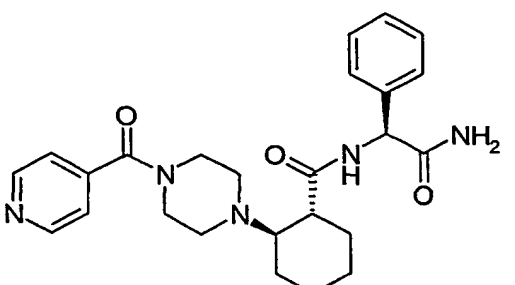
HPLC (Methode A): $R_t = 4,08$ min.

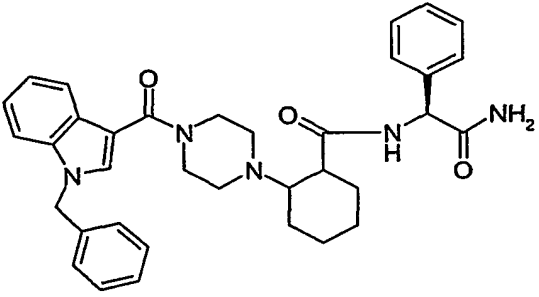
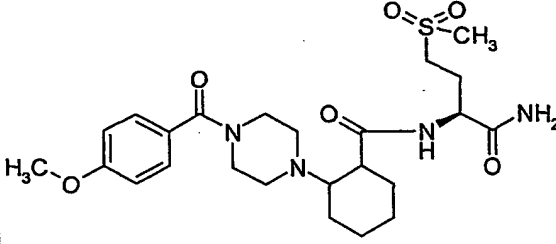
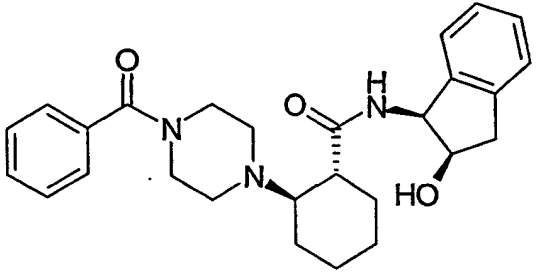
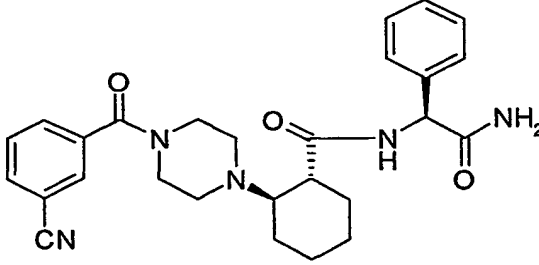
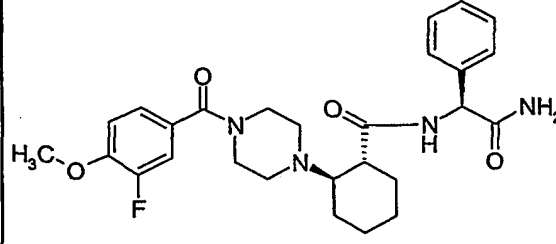
MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

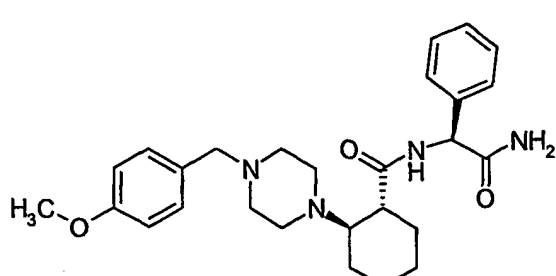
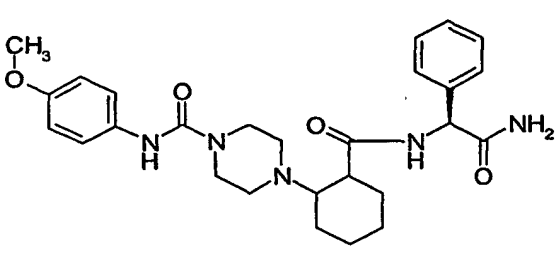
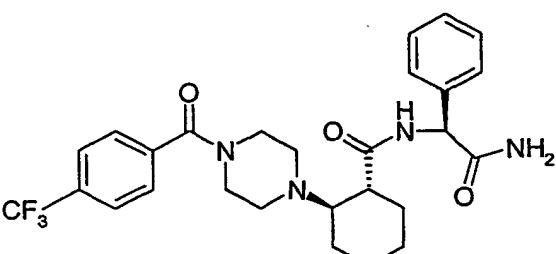
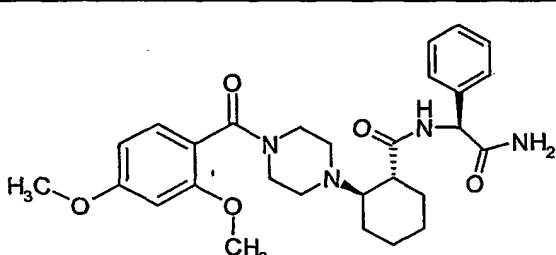
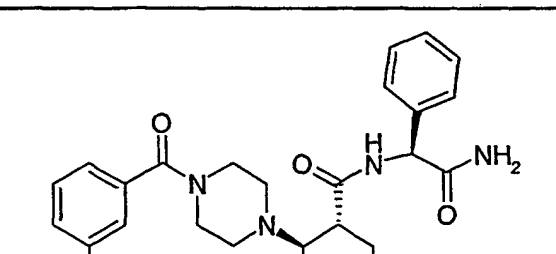
20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.99-1.49$ (br. m, 4H), 1.63-1.98 (br. m, 3H), 2.13-2.35 (br. m, 2H), 2.39-2.59 (br. m, 2H), 2.62-2.87 (br. m, 3H), 3.25-3.62 (br. m, 4H), 5.12 (s, 2H), 5.49 (br. s, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.15 (br. s, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H), 9.44 (br. d, 1H).

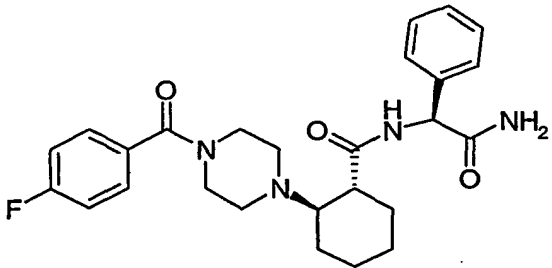
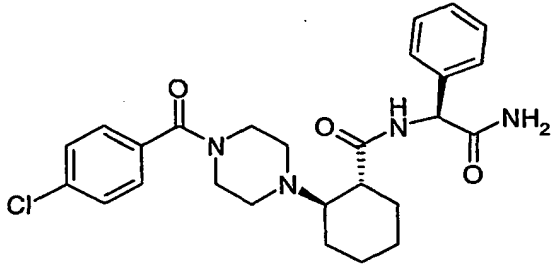
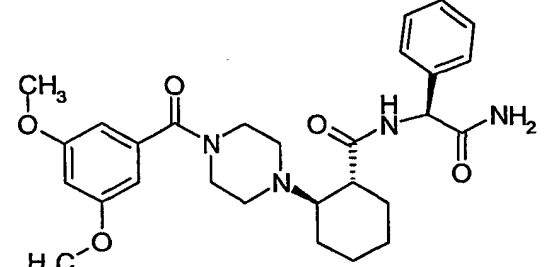
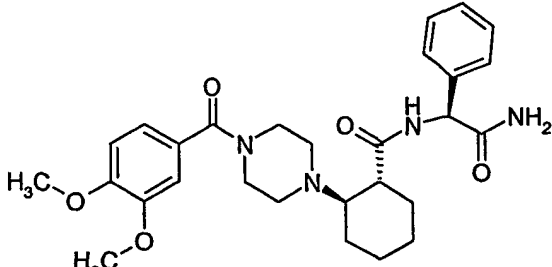
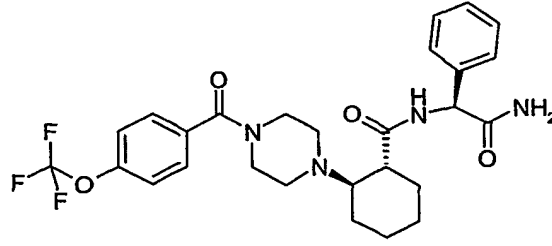
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele 26 – 162 werden analog zu den zuvor beschriebenen Verfahren erhalten:

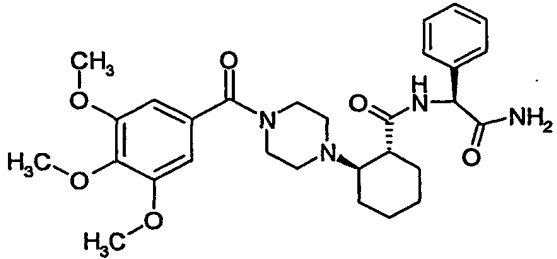
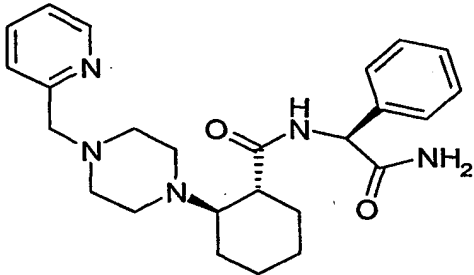
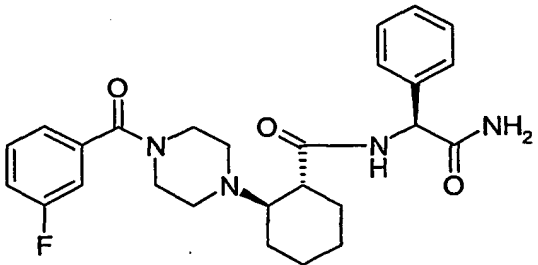
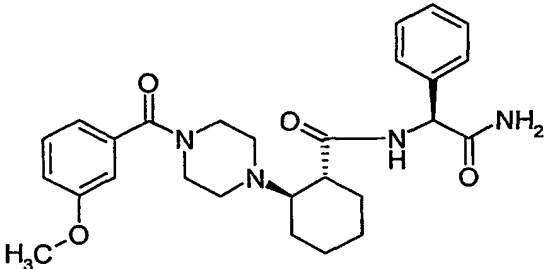
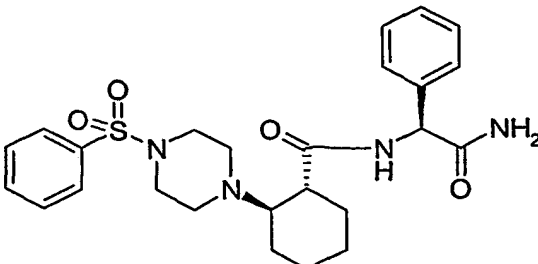
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
26		473,57	3,48 (A)	474
27		466,55	3,51 (A)	467
28		473,57	3,65 (A)	474
29		516,56	3,93 (A)	517
30		516,56	3,90 (A)	517

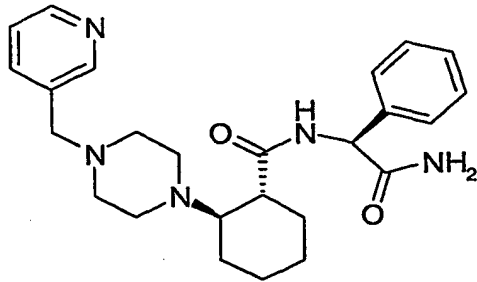
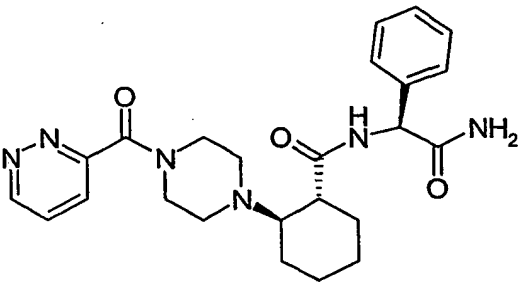
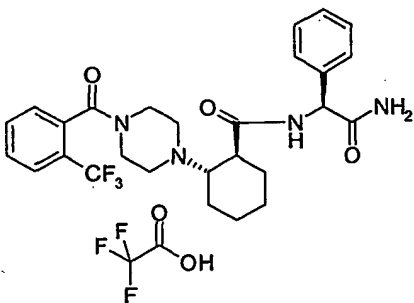
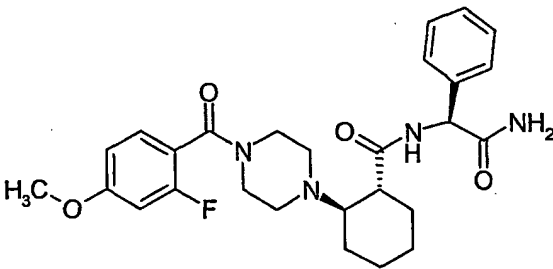
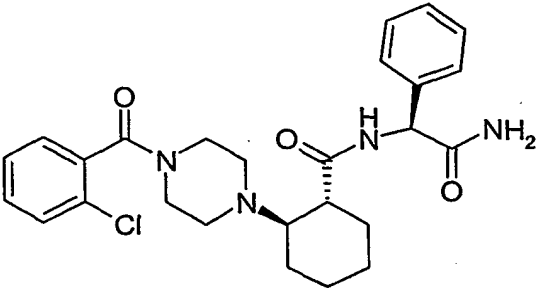
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
31		478,59	3,56 (A)	479
32		435,57	3,12 (A)	436
33		449,55	3,14 (A)	450
34		449,55	3,24 (A)	450
35		449,55	3,14 (A)	450

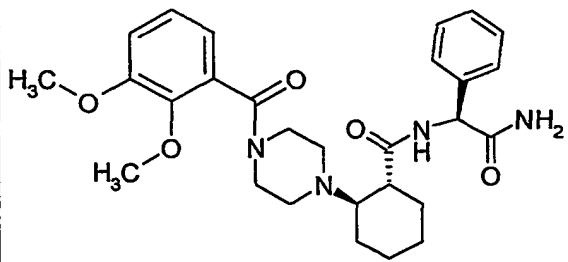
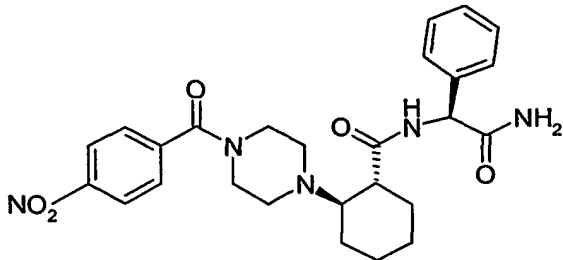
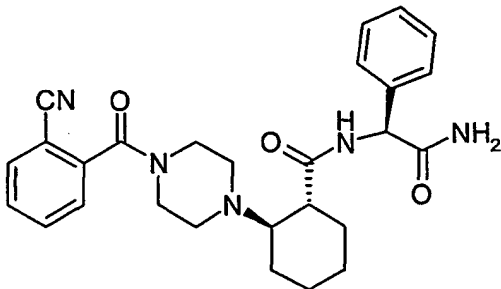
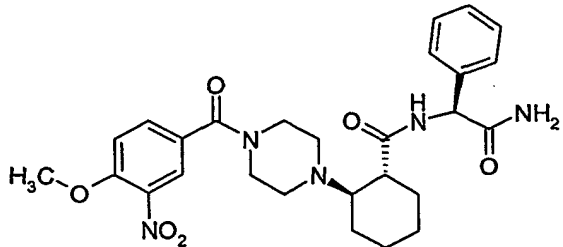
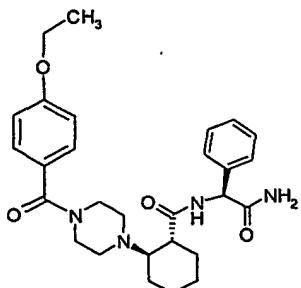
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
36		577,73	3,01 (E)	578
37		508,64	1,58/1,79 (E)	509
38		447,58	3,87 (A)	448
39		473,57	3,49 (A)	474
40		496,58	3,60 (A)	497

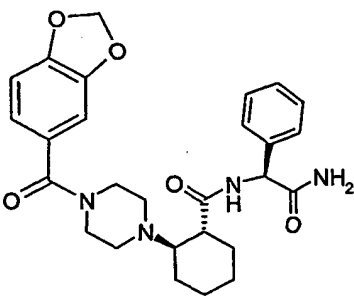
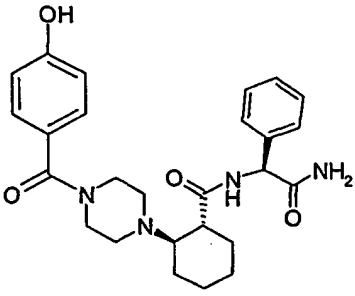
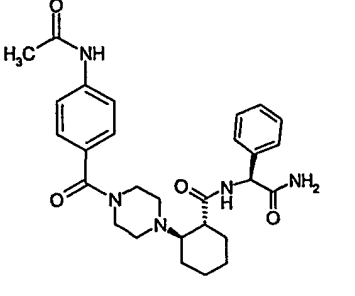
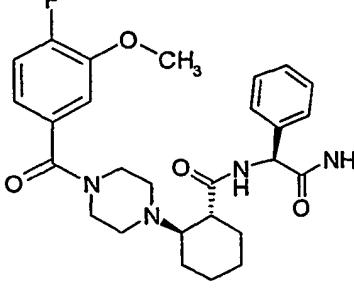
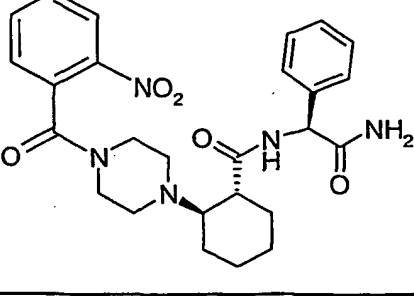
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
41		464,61	3,51 (A)	465
42		493,60	3,54/3,69 (A)	497
43		516,56	4,11 (A)	517
44		508,62	3,78 (A)	509
45		483,01	3,95 (A)	483

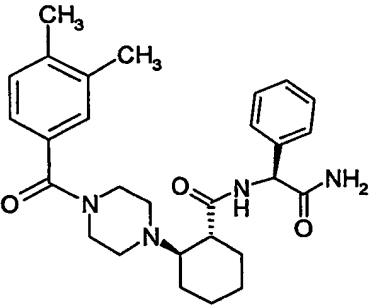
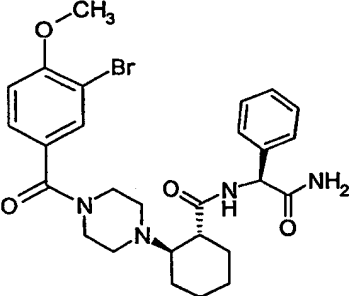
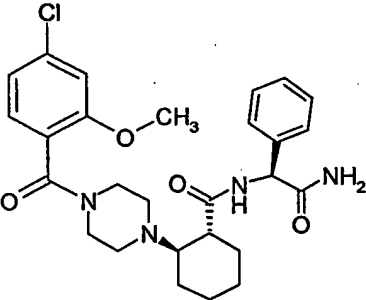
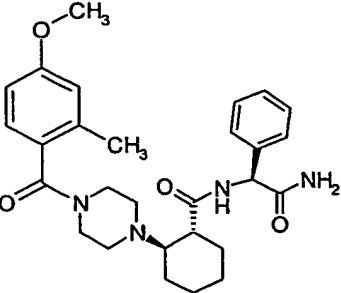
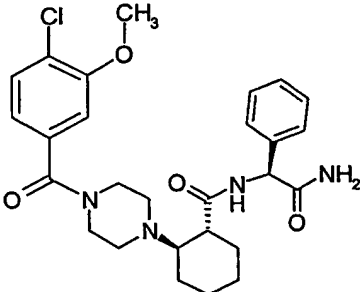
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
46		466,55	3,79 (A)	467
47		483,01	3,96 (A)	483
48		508,62	3,86 (A)	509
49		508,62	3,64 (A)	509
50		532,56	4,18 (A)	533

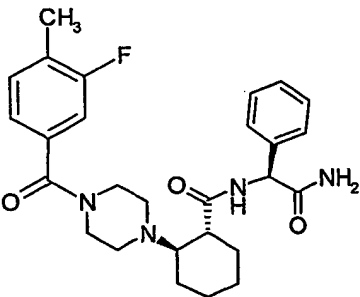
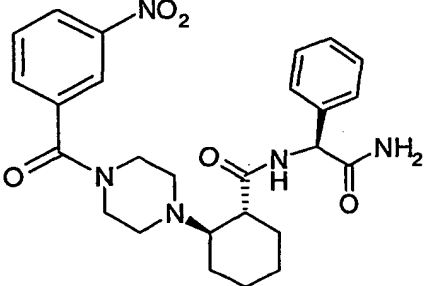
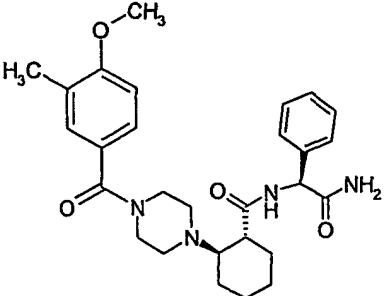
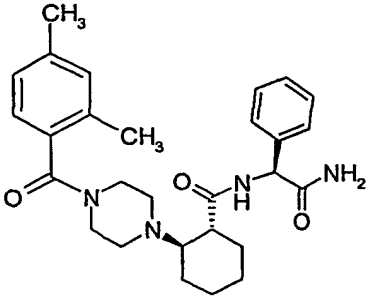
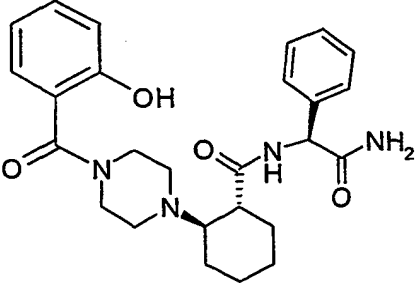
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
51		538,64	3,15 (E)	539
52		435,57	3,40 (A)	436
53		466,55	2,57 (F)	467
54		478,59	2,54 (F)	479
55		484,62	3,96 (A)	485

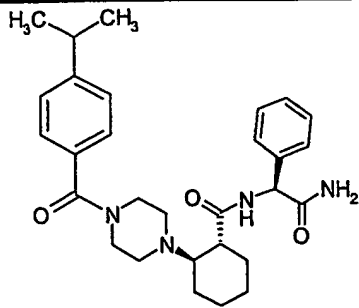
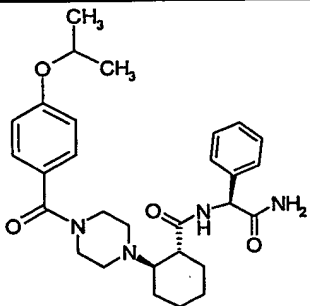
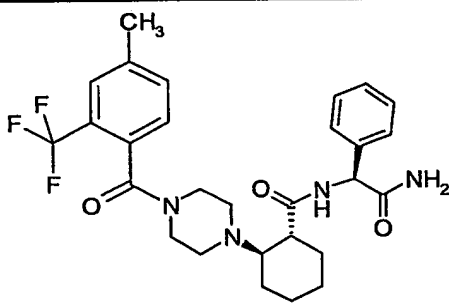
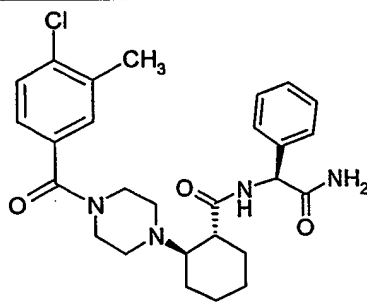
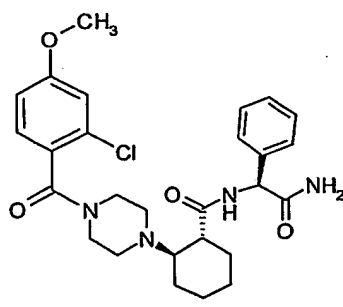
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
56		435,57	3,31 (A)	436
57		450,54	3,11 (A)	451
58		630,58	3,83 (A)	517
59		496,58	3,63 (A)	497
60		483,01	3,81 (A)	483

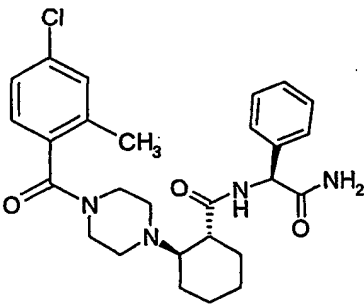
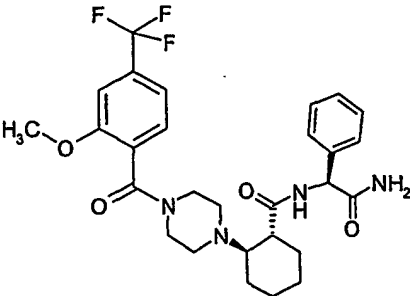
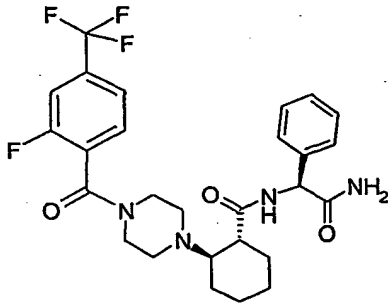
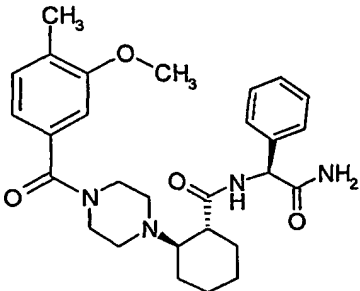
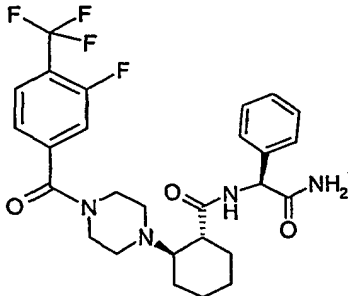
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
61		508,62	3,75 (A)	509
62		493,56	3,67 (A)	494
63		473,57	3,53 (A)	474
64		523,59	3,69 (A)	524
65		492,62	3,78 (A)	493

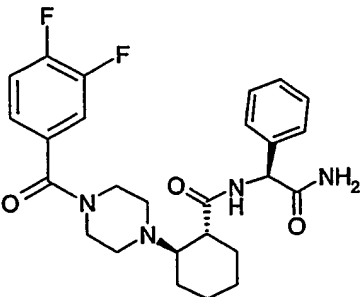
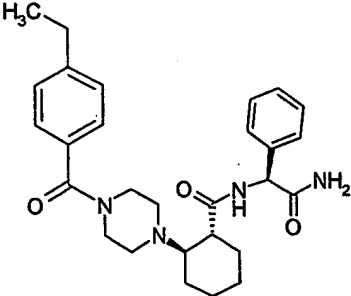
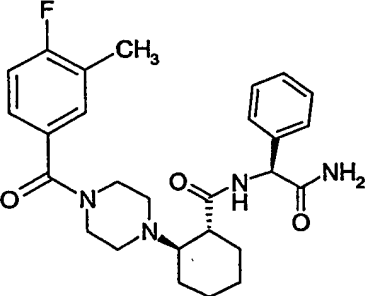
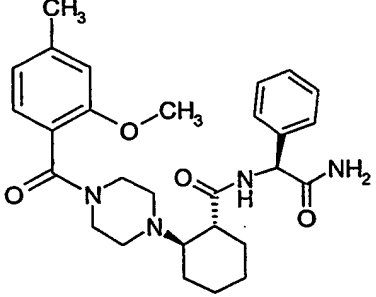
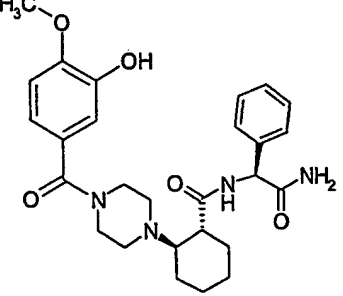
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
66		492,57	3,56 (A)	493
67		464,56	3,28 (A)	465
68		505,62	3,29 (A)	506
69		496,58	3,84 (A)	497
70		493,56	3,71 (A)	494

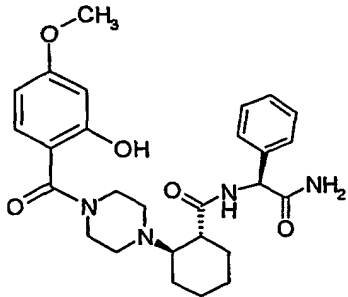
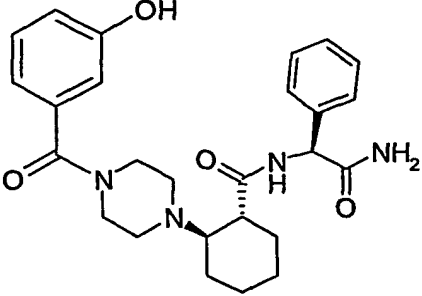
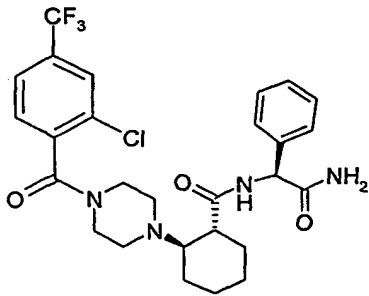
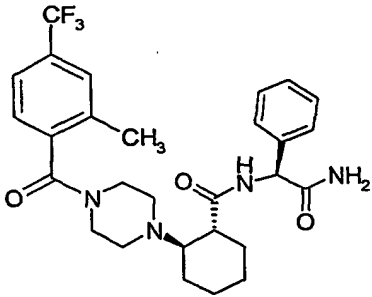
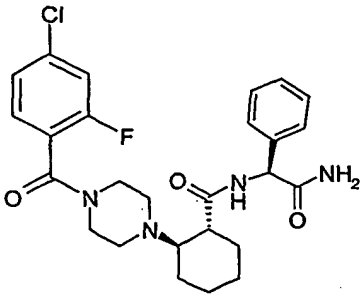
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
71		476,62	3,98 (A)	477
72		557,49	3,96 (A)	559
73		513,03	3,82 (A)	513
74		492,62	3,67 (A)	493
75		513,03	3,84 (A)	513

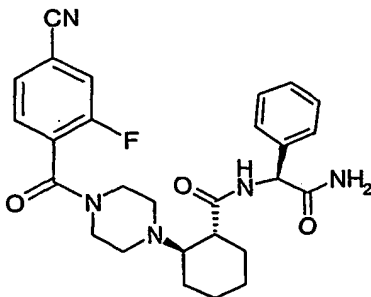
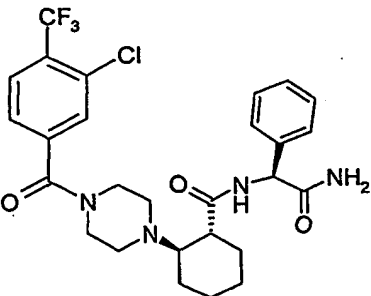
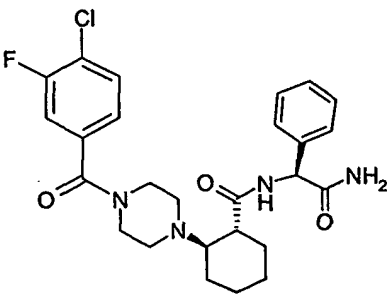
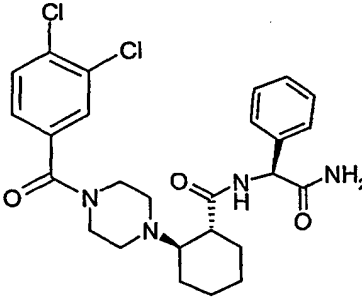
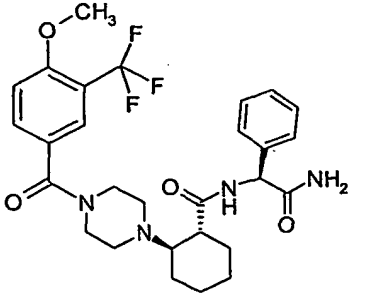
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
76		480,58	3,79 (A)	481
77		493,56	3,65 (A)	494
78		492,62	3,77 (A)	493
79		476,62	3,94 (A)	477
80		464,56	3,40 (A)	465

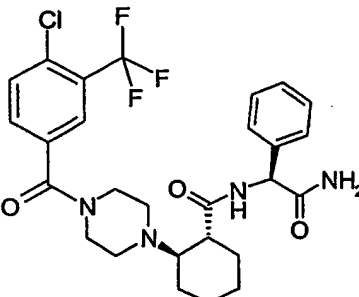
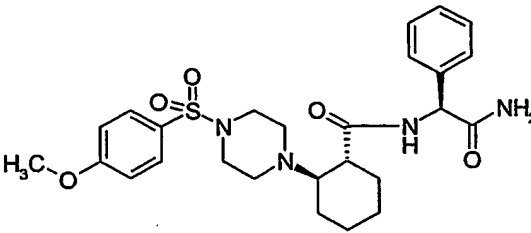
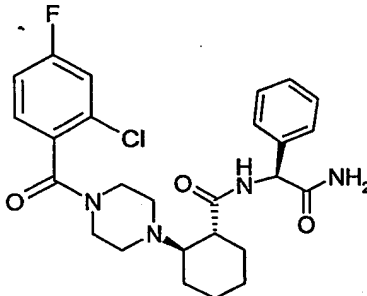
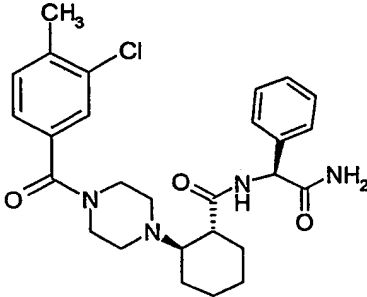
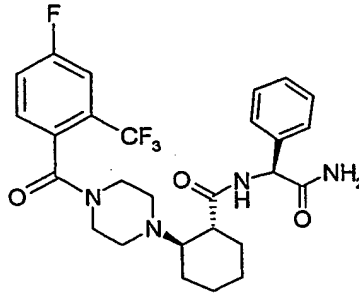
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
81		490,64	4,00 (A)	491
82		506,64	3,91 (A)	507
83		530,59	3,99 (A)	531
84		497,04	3,99 (A)	497
85		513,03	3,78 (A)	513

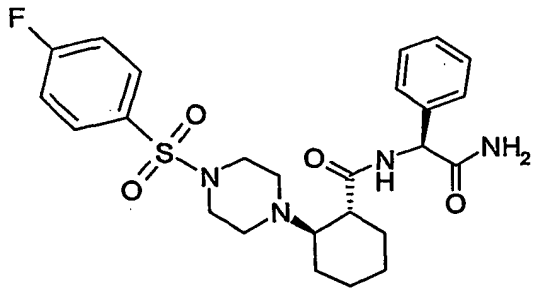
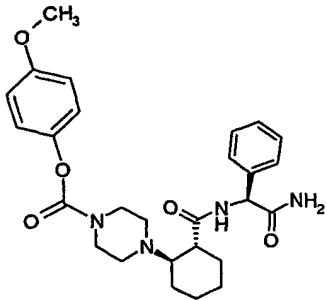
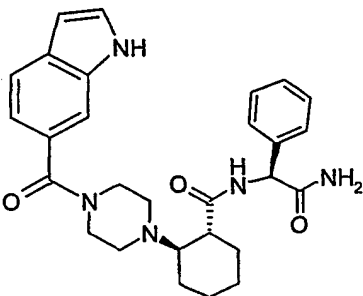
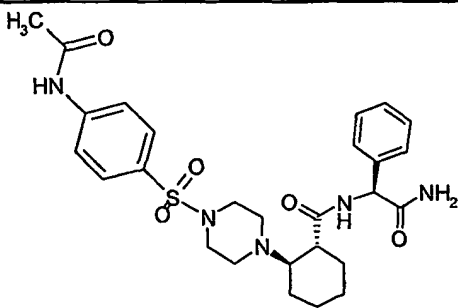
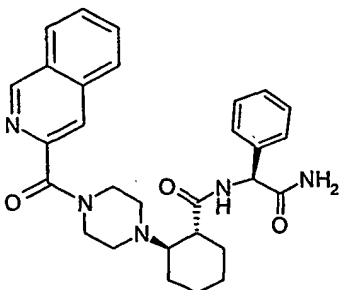
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
86		497,04	3,94 (A)	497
87		546,59	4,01 (A)	547
88		534,55	4,07 (A)	535
89		492,62	3,92 (A)	493
90		534,55	4,12 (A)	535

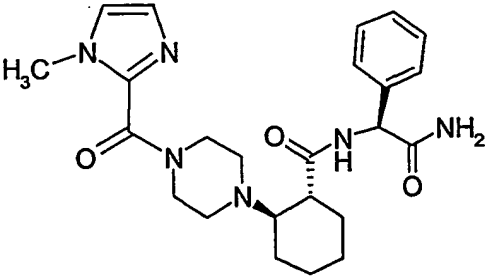
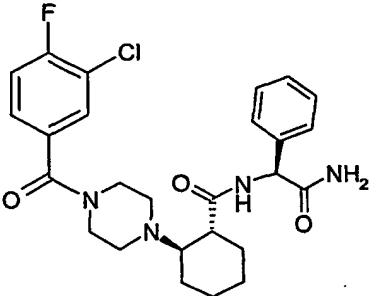
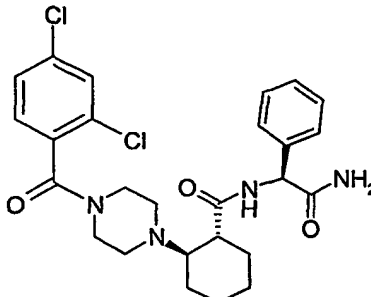
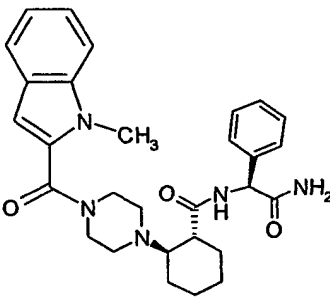
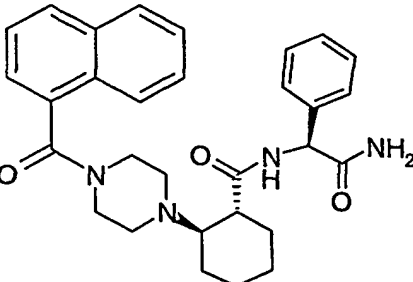
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
91		484,54	3,81 (A)	485
92		476,62	3,96 (A)	477
93		480,58	3,87 (A)	481
94		492,62	3,80 (A)	493
95		494,59	3,34 (A)	495

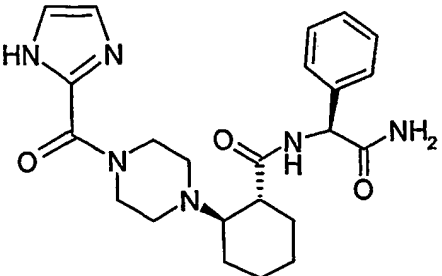
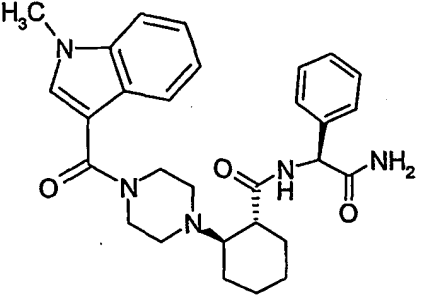
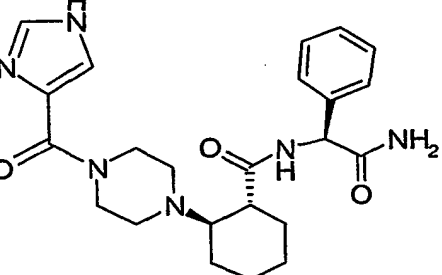
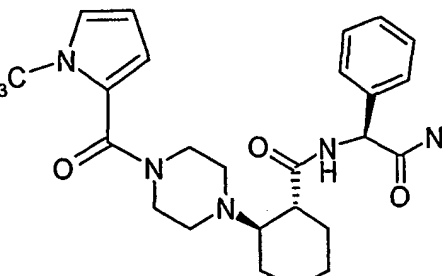
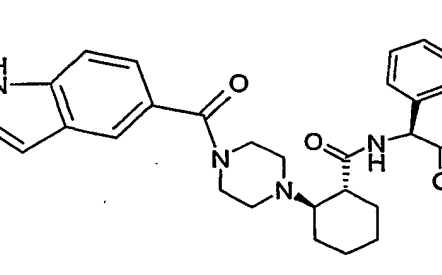
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
96		494,59	3,53 (A)	495
97		464,56	3,38 (A)	465
98		551,01	4,09 (A)	551
99		530,59	4,00 (A)	531
100		501,00	3,77 (A)	501

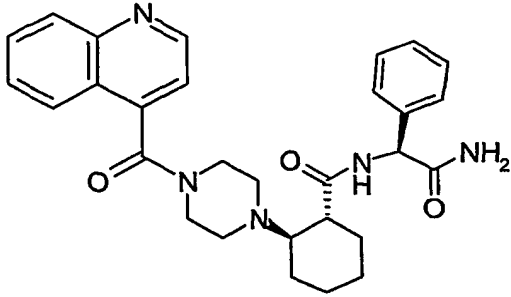
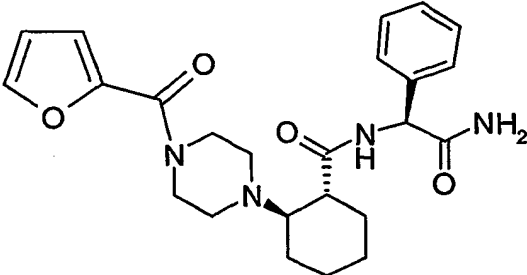
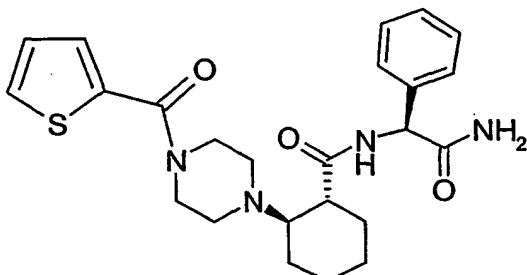
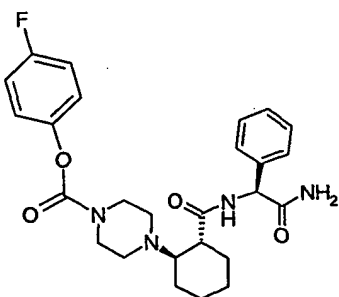
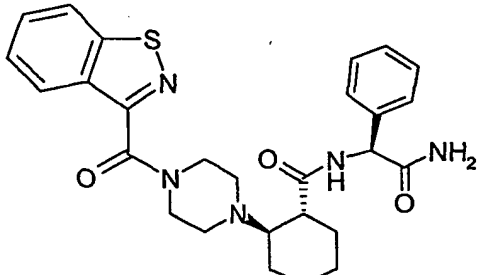
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
101		491,56	3,53 (A)	492
102		551,01	4,10 (A)	551
103		501,00	3,83 (A)	501
104		517,45	3,95 (A)	517
105		546,59	3,93 (A)	547

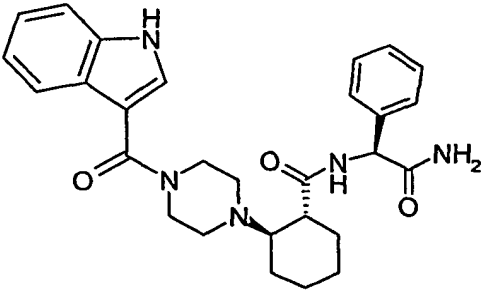
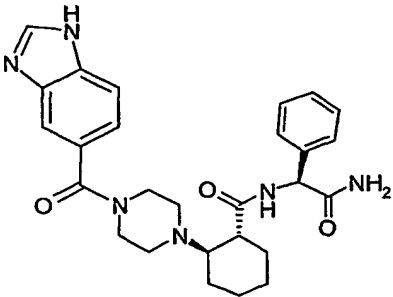
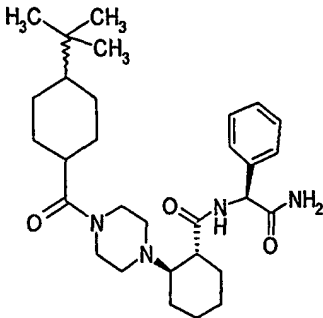
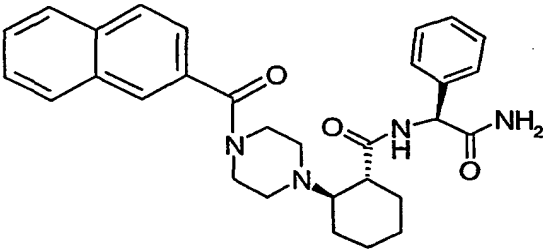
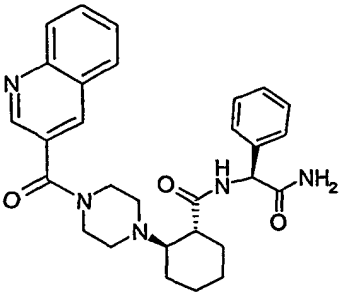
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
106		551,01	4,09 (A)	551
107		514,64	3,90 (A)	515
108		501,00	3,79 (A)	501
109		497,04	3,95 (A)	497
110		534,55	3,89 (A)	535

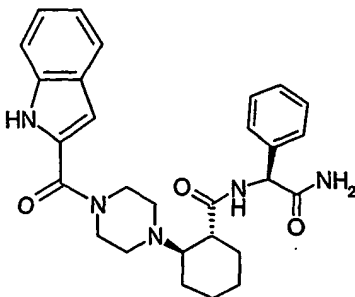
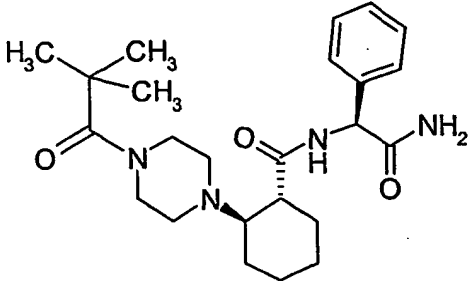
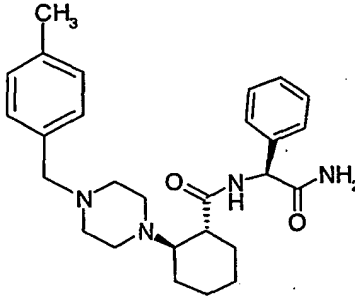
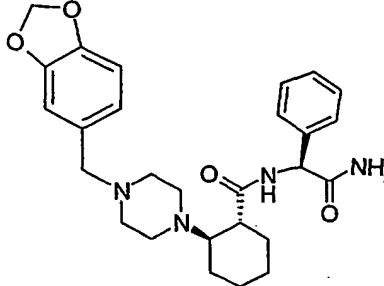
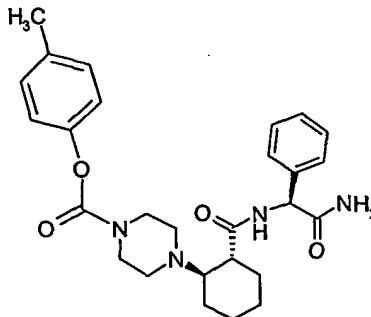
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
111		502,61	3,85 (A)	503
112		494,59	3,81 (A)	495
113		487,60	3,64 (A)	488
114		541,67	3,59 (A)	542
115		499,61	3,57 (A)	500

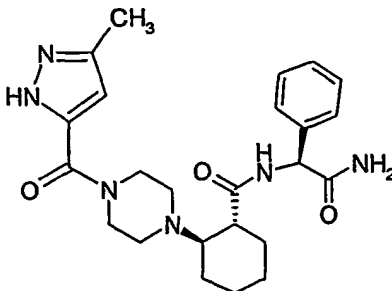
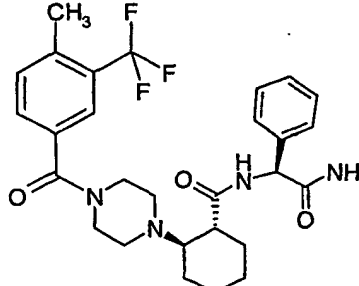
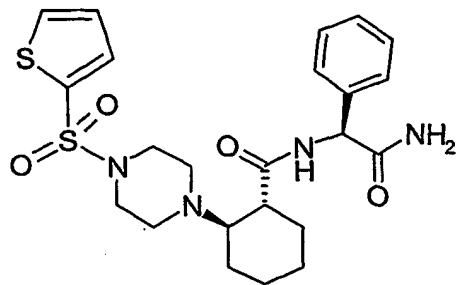
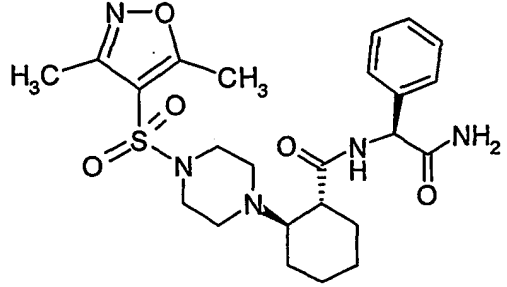
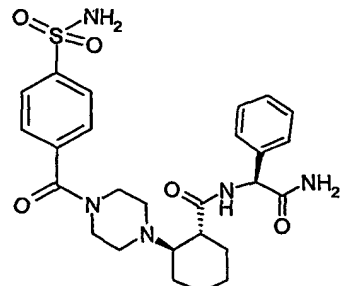
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
116		452,56	3,20 (A)	453
117		501,00	3,92 (A)	501
118		517,45	3,97 (A)	517
119		501,63	3,99 (A)	502
120		498,62	3,90 (A)	499

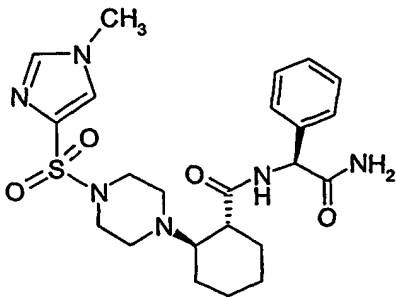
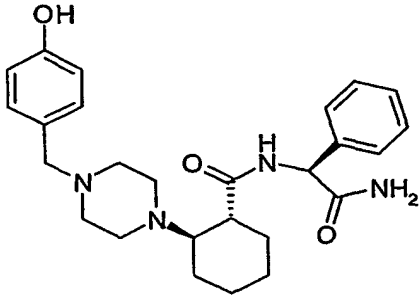
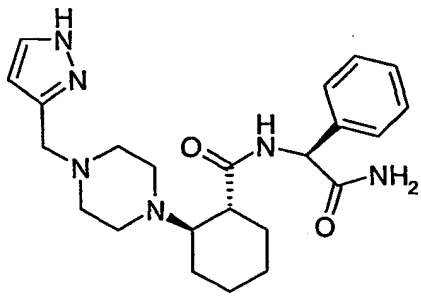
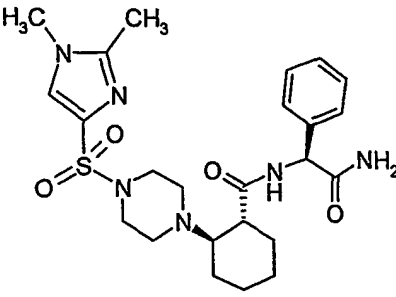
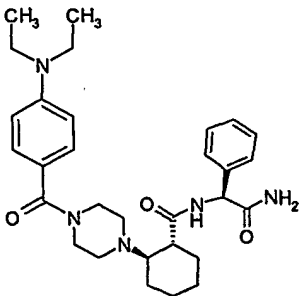
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
121		438,53	3,14 (A)	439
122		501,63	3,72 (A)	502
123		438,53	3,03 (A)	439
124		451,57	3,49 (A)	452
125		487,60	3,55 (A)	488

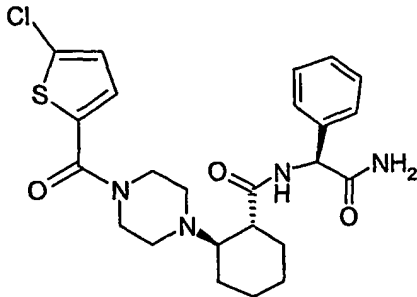
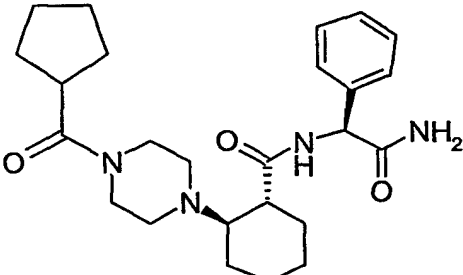
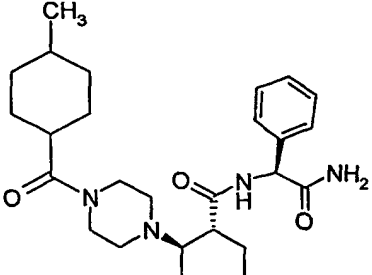
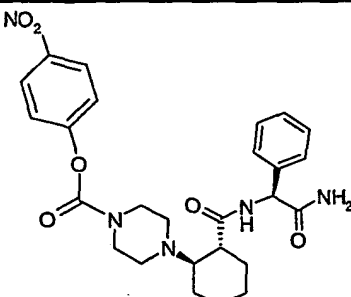
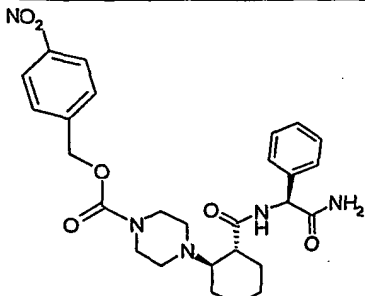
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
126		499,61	3,41 (A)	500
127		438,53	3,31 (A)	439
128		454,59	3,60 (A)	455
129		482,55	3,85 (A)	483
130		505,64	3,80 (A)	506

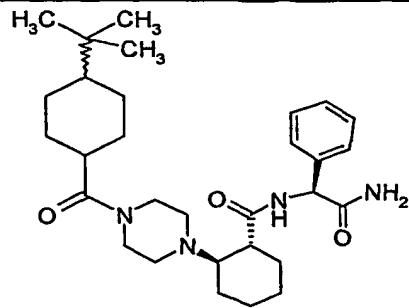
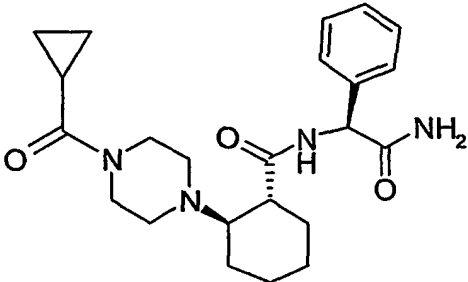
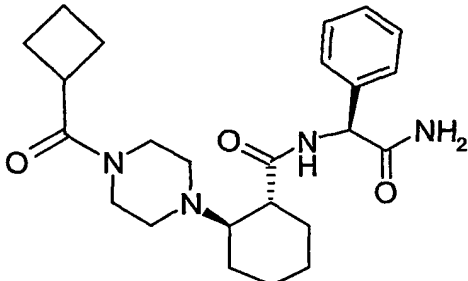
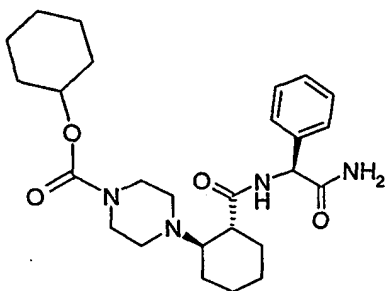
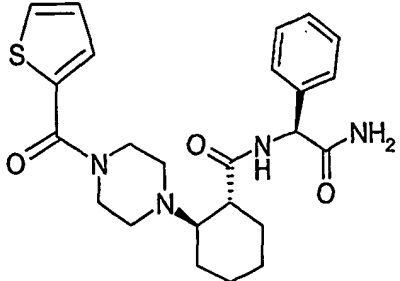
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
131		487,60	3,56 (A)	488
132		488,59	3,14 (A)	489
133		510,72	4,47 (A)	511
134		498,62	3,89 (A)	499
135		499,61	3,35 (A)	500

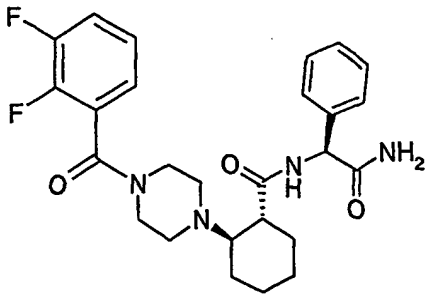
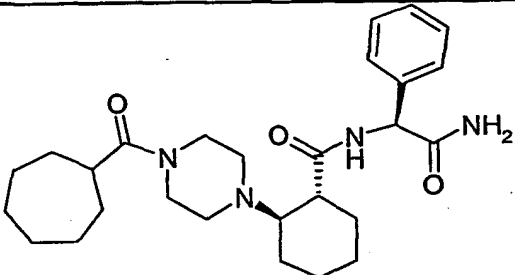
Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
136		487,60	3,79 (A)	488
137		428,57	3,52 (A)	429
138		448,61	2,98 (E)	449
139		478,59	2,88 (E)	479
140		478,59	3,94 (A)	479

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
141		452,56	3,20 (A)	453
142		530,59	4,18 (A)	531
143		490,65	3,87 (A)	491
144		503,62	3,90 (A)	504
145		527,64	3,36 (A)	528

Bsp.-Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
146		488,61	3,40 (A)	489
147		450,58	3,30 (A)	451
148		424,55	3,26 (A)	425
149		502,64	3,42 (A)	503
150		519,69	3,40 (A)	520

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
151		489,04	3,83 (A)	489
152		440,58	3,63 (A)	441
153		468,64	3,96 (A)	469
154		509,56	3,92 (A)	510
155		523,59	3,95 (A)	524

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
156		510,72	4,40 (A)	511
157		412,53	3,28 (A)	413
158		426,56	3,44 (A)	427
159		470,61	4,02 (A)	471
160		454,59	3,47 (A)	455

Bsp.- Nr.	Struktur	MW	R _t [min] (Methode)	MS [M+H] ⁺
161		484,54	3,68 (A)	485
162		468,64	3,98 (A)	469

Die für die Herstellung verschiedener Beispiele benötigten nicht kommerziell erhältlichen aromatischen Carbonsäuren sind in den folgenden Literaturstellen beschrieben oder können in analoger Weise hergestellt werden:

5 Beispiel 57:

Pyridazin-3-carbonsäure; Leanza et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4086.

Beispiel 74:

4-Methoxy-2-methylbenzoesäure; Mathur et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3582;
10 Grethe et al. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 494.

Beispiel 85:

2-Chlor-4-methoxybenzoesäure; Noyce et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5144.

15 Beispiel 87:

2-Methoxy-4-trifluormethylbenzoesäure; McBee et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2375.

Beispiel 98:

20 2-Chlor-4-trifluormethylbenzoesäure; Mongin et al. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37, 2767.

Beispiel 99:

2-Methyl-4-trifluormethylbenzoesäuremethylester; Ueno et al. *J. Med. Chem.* **1976**,
25 19, 941. Der Methylester kann anschließend mittels bekannter Methoden in die Carbonsäure überführt werden (siehe z.B. in T. W. Greene, P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Edition **1999**, Wiley, New York).

Beispiel 101:

30 2-Fluor-4-cyanobenzoessäure; Fisher et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 385.

Beispiel 102:

3-Chlor-4-trifluormethylbenzoesäure; Herstellung aus 3-Chlor-4-trifluormethyltoluol analog Noyce et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5144.

5 Beispiel 121:

1*H*-Imidazol-2-carbonsäure; Curtis et al. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4038.

Beispiel 130:

10 Benzo[*d*]isothiazol-3-carbonsäure; Clarke et al. *J. Chem. Res. Miniprint* **1979**, 4677;
Stolle *Chem. Ber.* **1925**, 58, 2096.

Beispiel 141:

15 5-Methylpyrazolcarbonsäure; Rojahn *Chem. Ber.* **1926**, 59, 609, Knorr et al. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 217.

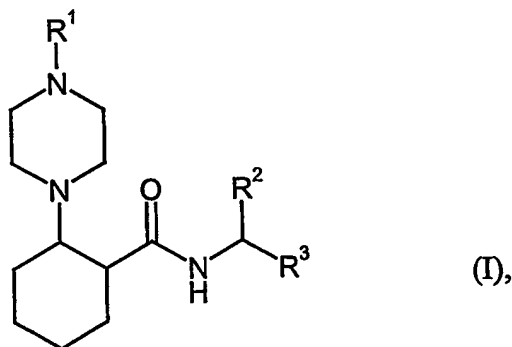
HPLC-Methoden

5	Methode A:	Säule:	Kromasil C18 60 x 2 mm
		Eluent:	A = 0,5 % HClO ₄ in Wasser
			B = Acetonitril
		Gradient:	0,0 - 0,5 min 98 % A
			4,5 - 6,5 min 10 % A
10			6,7 - 7,5 min 98 % A
		Fluß:	0,75 ml/min
		Temp.:	30°C
		Detektion:	210 nm
15	Methode B:	Säule:	Kromasil 100 C18 125 x 4 mm
		Eluent:	A = 1,0% HClO ₄ in Wasser
			B = Acetonitril
		Gradient:	0,0 - 0,5 min 98 % A
			4,5 - 6,5 min 10 % A
20			6,7 - 7,5 min 98 % A
		Fluß:	0,75 ml/min
		Temp.:	30°C
		Detektion:	210 nm
25	Methode C:	Säule:	Kromasil C18 60 x 2 mm
		Eluent:	A = H ₃ PO ₄ 0,01 mol/l
			B = Acetonitril
		Gradient:	0,0 - 0,5 min 90 % A
			4,5 - 6,5 min 10 % A
30			7,5 min 90 % A
		Fluß:	0,75 ml/min
		Temp.:	30°C
		Detektion:	210 nm

	Methode D:	analog Methode A, davon abweichend:
	Gradient:	0,0 - 0,5 min 98 % A
		4,5 - 6,5 min 10 % A
5		9,2 min 98 % A
	Methode E:	Säule: Symmetry C18 50 x 2.1 mm
	Eluent:	A = 0,1 % Ameisensäure in Wasser
		B = 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril
10	Gradient:	0,0 - 4 min 90 % A
		4 - 6,1 min 10 % A
		6,1 - 7,5 min 90 % A
	Fluß:	0,5 ml/min
	Temp.:	40°C
15	Detektion:	210 nm
	Methode F:	analog Methode E, davon abweichend:
	Gradient:	0,0 - 5 min 95 % A
		5 - 6 min 10 % A
20		6 - 7,5 min 90 % A
	Fluß:	1 ml/min
	Temp.:	50°C

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$, $*(CH_2)_a-R^4$, $*SO_2-R^4$, $*C(=O)-NR^5R^6$ oder $*C(=O)-OR^7$ bedeutet,

10

worin

$*$ für die Anknüpfstelle steht,

15

a 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

R^4 (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkyl oder Hydroxy substituiert ist, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet,

20

wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, substituiert sein können durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Carboxyl, Nitro, Hydroxy, Sulfamoyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-

25

- 5 carbonyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkylcarbonylamino, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, oder
- 10 (C₁-C₆)-Alkyl, dessen Kette durch ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom oder durch eine NH-Gruppe unterbrochen sein kann und dass seinerseits durch Hydroxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Phenyl oder 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert ist, substituiert sein kann,
- 15 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen,
- 20 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,
- 25 Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Hetero-
- 30 atomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann,

(C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert sein kann,

oder

5 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, bedeuten,

10 oder

15 R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Oxo oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

20 R⁷ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

25 Adamantyl, (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein oder zwei Sauerstoffatome unterbrochen sein kann und das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Phenyl, das seinerseits durch Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Cyano substituiert sein kann, 30 Trifluormethyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl

mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S
oder durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein
kann,

5 (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das bis zu dreifach, unabhängig vonein-
ander, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy oder Oxo substituiert
sein kann,

oder
10 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Hetero-
atomen aus der Reihe N, O und/oder S, wobei N durch Wasser-
stoff oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,
bedeutet,

15 R² (C₁-C₈)-Alkyl, dessen Kette durch ein Schwefel- oder Sauerstoffatom
oder durch eine S(O)- oder SO₂-Gruppe unterbrochen sein kann,
Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl,
Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig vonein-
20 ander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro,
Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein
können,

und

25 R³ eine Gruppe der Formel *CH₂-OH oder *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

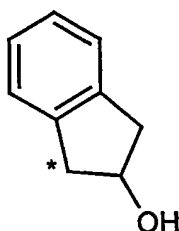
- 147 -

R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl
bedeuten,

oder

5

R^2 und R^3 zusammen mit der CH-Gruppe, an die sie gebunden sind, eine
Gruppe der Formel



10

bilden,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

20

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$, $*(CH_2)_a-R^4$ oder $*C(=O)-OR^7$
bedeutet,

25

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

a 1 bedeutet,

5 R⁴ (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Aryl und Heteroaryl bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

10

R⁷ Phenyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

15 Methyl, das durch Phenyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet,

20 R² Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl, Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

25

und

R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

30

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl
bedeuten,

5

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

10

worin

R^1 eine Gruppe der Formel $*C(=O)-R^4$ oder $*(CH_2)_a-R^4$ bedeutet,

worin

15

* für die Anknüpfstelle steht,

a 1 bedeutet,

20

R^4 (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu
drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet,
worin Aryl und Heteroaryl bis zu dreifach, unabhängig vonein-
ander, durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
Alkylcarbonylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein
können,

25

R^2 Phenyl, Benzyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei
Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, worin Phenyl,
Benzyl und Heteroaryl ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig vonein-

30

ander, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

und

5

R³ eine Gruppe der Formel *C(O)-NR⁸R⁹ bedeutet,

worin

10

* für die Anknüpfstelle steht,

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

20

R¹ eine Gruppe der Formel *C(=O)-R⁴ bedeutet,

worin

25

* für die Anknüpfstelle steht,

30

R⁴ Phenyl, Naphtyl, Indolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzisothiazolyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Chinoliny, Isochinoliny, Pyrazolyl, Piperonyl, Pyridiny, Pyraziny oder Pyridaziny bedeutet, die ihrerseits bis zu zweifach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluor-

- 151 -

methoxy, Cyano, Nitro, Hydroxy, Acetylamino, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy substituiert sein können,

5 R^2 Phenyl, das gegebenenfalls in para-Position zur Anknüpfstelle durch Fluor substituiert sein kann, oder Pyridyl bedeutet,

und

10 R^3 eine Gruppe der Formel $*C(O)-NR^8R^9$ bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle steht,

15

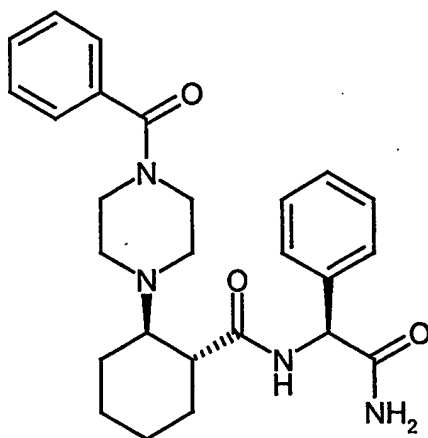
R^8 und R^9 Wasserstoff bedeuten,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

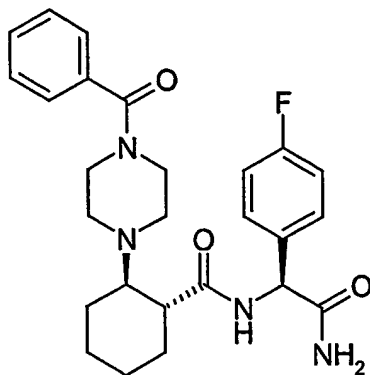
20 5. Verbindungen nach Anspruch 1 mit den folgenden Strukturen:

(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid

- 152 -

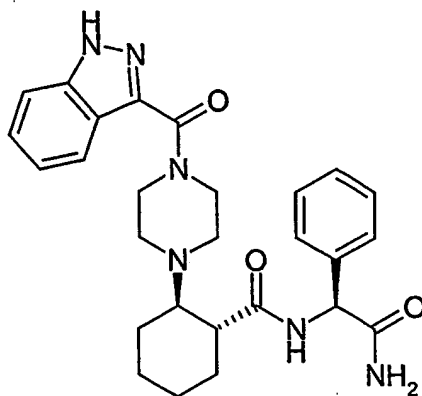


(1*R*,2*R*)-2-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-(4-fluorphenyl)ethyl]amid



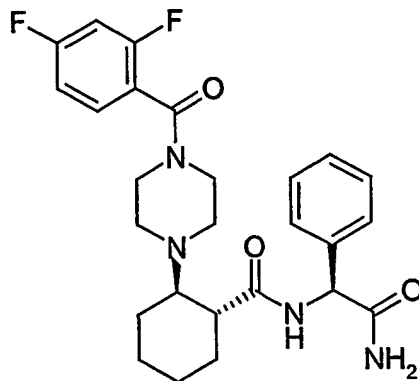
5

(1*R*,2*R*)-*N*-[(1*S*)-2-Amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[4-(1*H*-indazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäureamid



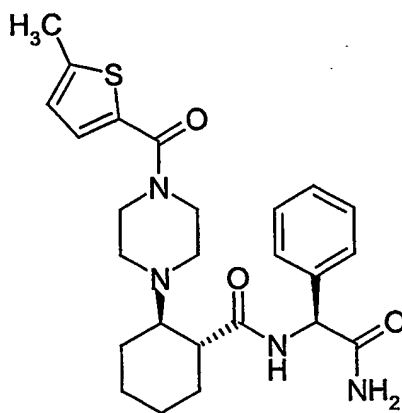
10

(1*R*,2*R*)-2-[4-(2,4-Difluorbenzoyl)-1-piperazinyl]cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



5

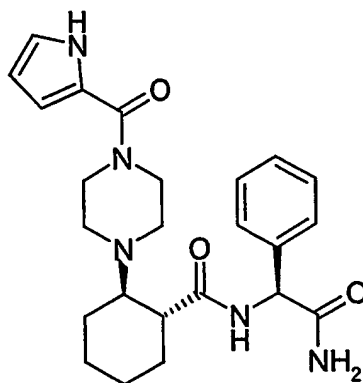
(1*R*,2*R*)-2-{4-[(5-Methyl-2-thienyl)carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid



10

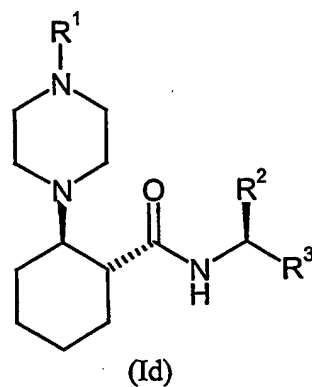
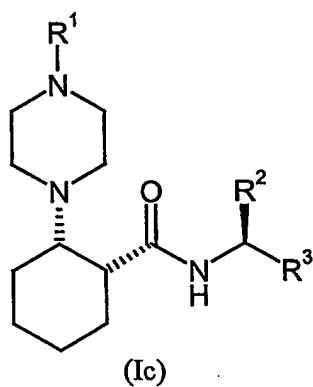
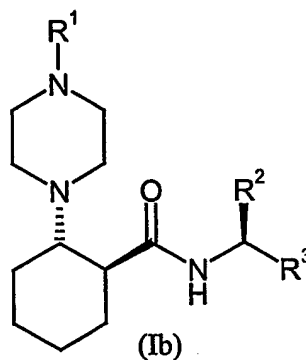
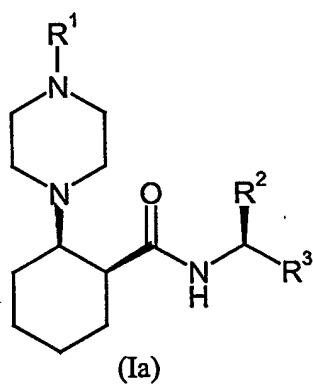
(1*R*,2*R*)-2-{4-[2-Pyrrolyl]carbonyl]-1-piperazinyl}cyclohexancarbonsäure-*N*-[(1*S*)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]amid

- 154 -

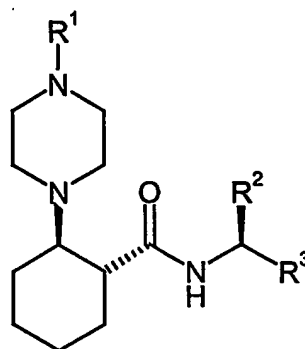


und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

- 5 6. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch eine der folgenden stereochemischen Konfigurationen gemäß Formeln (Ia) bis (Id):



7. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch die folgende stereochemische Konfiguration gemäß Formel (Id):



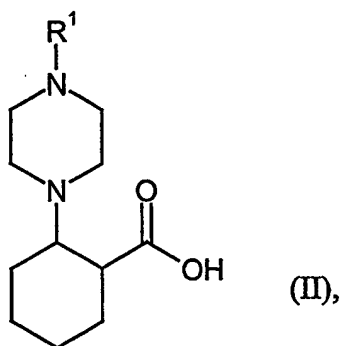
(Id)

5

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

10



(II),

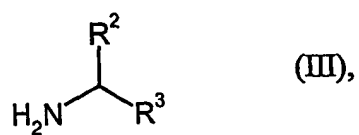
worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

mit Verbindungen der Formel (III)

- 156 -



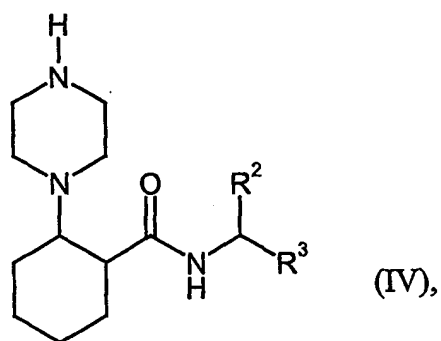
worin

R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

5

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



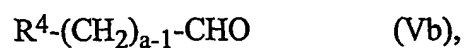
10

worin

R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

mit Verbindungen der Formel (V), (Va) oder (Vb)



20

in welcher

$\text{R}^1, \text{R}^5, \text{R}^6$ die oben angegebene Bedeutung haben,

a 1, 2, oder 3 bedeutet und

X für eine Abgangsgruppe oder für eine Hydroxygruppe steht,

umsetzt.

5

9. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
10. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
10 Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 15 12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert,
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
ischämiebedingten peripheren und kardiovaskulären Erkrankungen.
- 20 13. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert,
zur Herstellung von Arzneimitteln zur akuten und chronischen Behandlung
von ischämischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. der
koronaren Herzkrankheit, der stabilen und instabilen Angina pectoris, von
peripheren und arteriellen Verschlusskrankheiten, von thrombotischen Gefäß-
verschlüssen, des Myocardinfarkts und von Reperfusionsschäden

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/18 C07D231/56 C07D207/40 C07D333/38 A61K31/40
A61K31/38 A61P7/10 C07D213/71

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 73274 A (SCHUHMACHER JOACHIM ;THIELEMANN WOLFGANG (DE); JAENICHEN JAN (DE);) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application claims; examples	1-13
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7 August 1996 (1996-08-07) claims; examples	1-13
A	EP 0 582 164 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 9 February 1994 (1994-02-09) claims; examples	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 November 2002

Date of mailing of the international search report

26/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0073274	A	07-12-2000	DE 19924819 A1	30-11-2000
			AU 4405700 A	18-12-2000
			BR 0011049 A	19-03-2002
			CN 1353693 T	12-06-2002
			WO 0073274 A2	07-12-2000
			EP 1187812 A2	20-03-2002
			TR 200103398 T2	21-03-2002
EP 0725064	A	07-08-1996	DE 19503160 A1	08-08-1996
			AU 710235 B2	16-09-1999
			AU 4224096 A	08-08-1996
			BG 63044 B1	28-02-2001
			BG 100326 A	30-08-1996
			BG 103820 A	28-09-2001
			CA 2168317 A1	02-08-1996
			CN 1137380 A	11-12-1996
			CZ 9600291 A3	14-08-1996
			EE 9600023 A	15-08-1996
			EP 0725064 A1	07-08-1996
			FI 960425 A	02-08-1996
			HR 960017 A1	31-12-1997
			HU 9600227 A2	30-12-1996
			IL 116931 A	01-06-2000
			JP 8253453 A	01-10-1996
			NO 960414 A	02-08-1996
			NZ 280905 A	20-12-1996
			PL 312546 A1	05-08-1996
			RO 117256 B1	28-12-2001
			RU 2158261 C2	27-10-2000
			SG 42329 A1	15-08-1997
			SK 13796 A3	01-10-1996
			TW 448176 B	01-08-2001
			US 5935983 A	10-08-1999
			ZA 9600725 A	20-08-1996
EP 0582164	A	09-02-1994	AT 174913 T	15-01-1999
			AU 4423293 A	03-02-1994
			CA 2101311 A1	01-02-1994
			CN 1085216 A	13-04-1994
			DE 69322707 D1	04-02-1999
			DE 69322707 T2	19-08-1999
			DK 582164 T3	23-08-1999
			EP 0582164 A1	09-02-1994
			ES 2125285 T3	01-03-1999
			FI 933398 A	01-02-1994
			GR 3029778 T3	30-06-1999
			HK 1014714 A1	21-07-2000
			HU 67460 A2	28-04-1995
			JP 6157472 A	03-06-1994
			MX 9304547 A1	28-02-1994
			NO 932694 A	01-02-1994
			PL 299888 A1	18-04-1994
			US 5382584 A	17-01-1995
			ZA 9305153 A	01-02-1994

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D295/18 C07D231/56 C07D207/40 C07D333/38 A61K31/40
 A61K31/38 A61P7/10 C07D213/71

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 73274 A (SCHUHMACHER JOACHIM ;THIELEMANN WOLFGANG (DE); JAENICHEN JAN (DE);) 7. Dezember 2000 (2000-12-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-13
A	EP 0 725 064 A (BAYER AG) 7. August 1996 (1996-08-07) Ansprüche; Beispiele	1-13
A	EP 0 582 164 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 9. Februar 1994 (1994-02-09) Ansprüche; Beispiele	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0073274	A	07-12-2000	DE 19924819 A1 30-11-2000
		AU 4405700 A 18-12-2000	
		BR 0011049 A 19-03-2002	
		CN 1353693 T 12-06-2002	
		WO 0073274 A2 07-12-2000	
		EP 1187812 A2 20-03-2002	
		TR 200103398 T2 21-03-2002	
EP 0725064	A	07-08-1996	DE 19503160 A1 08-08-1996
		AU 710235 B2 16-09-1999	
		AU 4224096 A 08-08-1996	
		BG 63044 B1 28-02-2001	
		BG 100326 A 30-08-1996	
		BG 103820 A 28-09-2001	
		CA 2168317 A1 02-08-1996	
		CN 1137380 A 11-12-1996	
		CZ 9600291 A3 14-08-1996	
		EE 9600023 A 15-08-1996	
		EP 0725064 A1 07-08-1996	
		FI 960425 A 02-08-1996	
		HR 960017 A1 31-12-1997	
		HU 9600227 A2 30-12-1996	
		IL 116931 A 01-06-2000	
		JP 8253453 A 01-10-1996	
		NO 960414 A 02-08-1996	
		NZ 280905 A 20-12-1996	
		PL 312546 A1 05-08-1996	
		RO 117256 B1 28-12-2001	
		RU 2158261 C2 27-10-2000	
		SG 42329 A1 15-08-1997	
		SK 13796 A3 01-10-1996	
		TW 448176 B 01-08-2001	
		US 5935983 A 10-08-1999	
		ZA 9600725 A 20-08-1996	
EP 0582164	A	09-02-1994	AT 174913 T 15-01-1999
		AU 4423293 A 03-02-1994	
		CA 2101311 A1 01-02-1994	
		CN 1085216 A 13-04-1994	
		DE 69322707 D1 04-02-1999	
		DE 69322707 T2 19-08-1999	
		DK 582164 T3 23-08-1999	
		EP 0582164 A1 09-02-1994	
		ES 2125285 T3 01-03-1999	
		FI 933398 A 01-02-1994	
		GR 3029778 T3 30-06-1999	
		HK 1014714 A1 21-07-2000	
		HU 67460 A2 28-04-1995	
		JP 6157472 A 03-06-1994	
		MX 9304547 A1 28-02-1994	
		NO 932694 A 01-02-1994	
		PL 299888 A1 18-04-1994	
		US 5382584 A 17-01-1995	
		ZA 9305153 A 01-02-1994	